UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
U.E.R. DE MEDECINE LYON - NORD

Année 1974 - N° 384

SURCHARGE IODEE ET HYPOTHYROIDIE

T H E S E

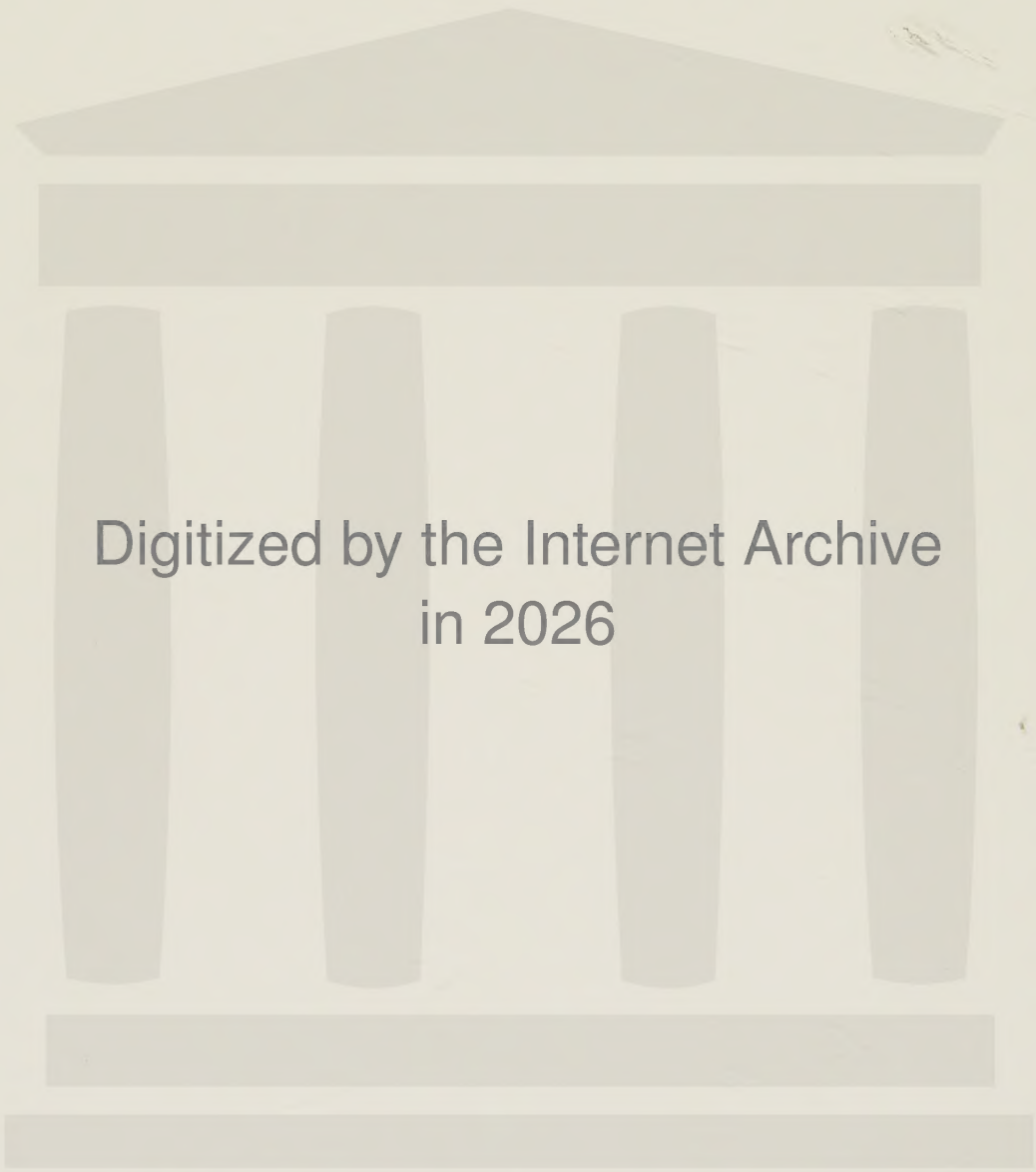
présentée

à l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
et soutenue publiquement le 15 novembre 1974
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Guy BEL

né le 1er avril 1947
à STRASBOURG (Bas - Rhin)


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544715_0011

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
U.E.R. DE MEDECINE LYON - NORD

Année 1974 - N° 384

SURCHARGE IODEE ET HYPOTHYROIDIE

T H E S E

UNIV. LYON

présentée

à l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I
et soutenue publiquement le 15 novembre 1974
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Guy BEL

né le 1er avril 1947
à STRASBOURG (Bas - Rhin)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I - UNITE MEDICALE LYON - NORD.

COMPOSITION DU JURY.

PRESIDENT :	Mr le Pr	GUINET P.	U.E.R. LYON NORD
ASSESSEURS :	Mr le Pr	MORNEX R.	U.E.R. ALEXIS CARREL
	Mr le Dr	TOURNIAIRE J. (M.C.A.)	U.E.R. LYON NORD
	Mr le Dr	DAVID M. (M.C.A.)	U.E.R. LYON NORD

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON -
UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
MEDECINE LYON-NORD
8, avenue Rockfeller 69373
LYON CEDEX 2

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur J. BOIDIN
Premier Vice Président : Professeur R. TOURAINE
Deuxième Vice Président : M.P. PONCET
Troisième Vice Président : M.C. BADOR

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE
Grange Blanche : Directeur : Professeur D. GERMAIN
Alexis Carrel : Directeur : Professeur C. GIROD
Sud-Ouest : Directeur : Professeur J. ROBERT
Lyon-Nord : Directeur : Professeur GARIN J.P.
Directeur honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur J.C. CZYBA
TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON A. -Maître de Conférences Agrégé -
SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur M. CARRAZ
SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Docteur R. VINCENT
INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :
Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET
Directeur : M. MILLON A.
MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur G. MAURY
PHYSIQUE : Directeur : Professeur F. UZAN
CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET
SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur J. BRUN
SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M. FONTANGES R. (Maîtres de Conférences Agrégé)
INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : Professeur POUYET B.
INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : J. GALLET - Directeur E.N.S.A.M.
OBSERVATOIRE : Directeur : Professeur BIGAY J.H.
PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur SARAZIN A.
MECANIQUE : Directeur : Professeur MATHIEU J.

à Monsieur le Professeur GUINET

Il nous a fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse.
C'est dans son Service que nous avons été attiré par l'Endocrinologie.
Nous lui en exprimons notre plus vive gratitude.

à Monsieur le Professeur MORNEX

Nous avons pu apprécier sur les bancs de la Faculté toute la clarté et la haute tenue de ses conférences.
Nous lui en sommes reconnaissant

à Monsieur le Docteur TOURNIAIRE

Il a guidé nos premiers pas auprès des malades.
Nous lui devons beaucoup.

à Monsieur le Docteur DAVID

Sa gentillesse, ses talents d'enseignant, aussi bien à la Faculté qu'à l'Hôpital, nous ont fait découvrir et aimer la Médecine des Enfants.
Qu'il en soit remercié.

à Monsieur le Docteur ROLLET

Ses conseils nous ont été précieux pour la rédaction de cette thèse.
Il s'est dépensé sans compter pour la mener à bien.
Nous tenons à lui exprimer nos plus sincères remerciements.

à toute l'Equipe Soignante de la Clinique Endocrinologique

Ce travail est en partie le sien.

à toutes celles qui, par leur amour, leur tendresse, leur amitié,
leur compréhension, m'ont aidé à surmonter des moments difficiles,
et m'ont donné le goût d'aimer.

à Mireille

à mon fils

à ma fille

PLAN DE LA THESE

1°) INTRODUCTION.

2°) HISTORIQUE.

3°) DEFINITION.

4°) ETIOLOGIE

- a) les caractères de la surcharge iodée.
- b) le terrain.
- c) les facteurs favorisants.

5°) CLINIQUE

- a) le goitre.
- b) le myxoedème.

6°) EXAMENS PARACLINIQUES

- a) l'hypothyroïdie biologique.
- b) la saturation iodée.
- c) la courbe de fixation thyroïdienne
  - aspect de la courbe de fixation.
  - évolution de la courbe de fixation.
  - effets du perchlorate sur la courbe de fixation.
- d) la fonction thyréotrope.
- e) les autres examens.
  - étude des compartiments iodés plasmatique et urinaire.
  - mesure de la captation absolue de l'iode stable par la thyroïde.
  - scintigraphie.

7°) EVOLUTION

- a) spontanée.
- b) sous traitement.

8°) PRESENTATION DE SIX OBSERVATIONS.

9°) PHYSIO-PATHOLOGIE

- a) des symptomes.
- b) mécanisme du trouble
  - persistance le l'effet WOLFF et CHAIKOFF.
  - inhibition de l'organification.

10°) CONCLUSIONS.

11°) BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Une surcharge iodée n'a pas de répercussion clinique dans la majorité des cas, se traduisant simplement sur le plan biologique par une iodémie totale élevée, avec une courbe de fixation thyroïdienne dite de refus.

Dans de rares cas, l'administration d'iode en quantité égale à au moins dix fois les besoins journaliers a été à l'origine de dysfonctionnements thyroïdiens chez des sujets probablement prédisposés, ce qui a donné lieu à la publication d'observations fort contradictoires.

En effet, depuis l'utilisation de l'iode à titre thérapeutique, les discussions n'ont cessé sur l'emploi de ce produit dans certaines dysthyroïdies :

- A côté d'excellents résultats, le traitement par l'iode du goitre endémique (COINDET 1820) avait entrainé des manifestations mal étiquetées au départ, aboutissant à la description de l'iod-Basedow (KOCHER 1910) généralement attribué à l'administration de doses excessives d'iode. Ces observations incitèrent les cliniciens à ne plus employer l'iode dans le traitement de l'hyperthyroïdie, et ceci malgré le cas rapporté par TROUSSEAU d'une basedowienne ayant reçu par erreur des gouttes de teinture d'iode et qui vit son état s'améliorer.
- Il fallut donc attendre les années 1914-1922 pour que WALLER et NEISSER en Europe, PLUMMER et MEANS aux Etats-Unis, établissent de façon certaine les bienfaits de l'iodothérapie dans le traitement de la maladie de Basedow, mais à fortes doses qui ont pu conduire très exceptionnellement jusqu'à l'hypothyroïdie, tout particulièrement chez les sujets préalablement thyroïdectomisés (9, 62, 116, 146).
- Par ailleurs on avait pu noter l'apparition d'un myxoedème sous l'influence d'un traitement iodo-ioduré chez des sujets porteurs d'un goitre simple (9a, 76).

Depuis une vingtaine d'années, des publications nouvelles sont venues compliquer encore le problème des relations entre l'iodothérapie et la fonction thyroïdienne. Il s'agit des manifestations qui peuvent apparaitre à la suite de surcharges iodées chez des sujets jusque là indemnes de toute affection thyroïdienne apparente. L'association de myxoedème et de goitre (bien que dans certains cas l'hypothyroïdie ou le goitre soient absents) en est l'expression clinique la plus typique, orientant vers un trouble de l'hormonogénèse s'apparentant aux goitres avec myxoedème décrits par STANBURY en 1950 (135) dans une famille de crétins goitreux, et attribués à un défaut d'organification intrathyroïdienne des iodures, d'origine congénitale. L'hypothyroïdie et le goitre peuvent manquer alors même que l'anomalie de l'hormonogénèse est présente (128).

HISTORIQUE

La première observation de myxoedème à l'iode, complication d'une thérapeutique à visée extrathyroïdienne, semmble être celle que rapportèrent en 1950 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, LECHELLE et TROISIER (84), chez un homme de 68 ans ayant reçu 80 injections intramusculaires d'huile iodée pour sclérose cardiovasculaire, et de surcroit abondamment traité par l'iodure de potassium.

Depuis, les observations se sont multipliées, avec aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne essentiellement celles de BELL (9a) en 1952, de RABEN (119b), MORGANS et TROTTER (95a) en 1953, de GOLDNER et ADESMAN (50) en 1955, de HYDOVITZ et ROSE (77), SKAGGS et COOKE (133), TURNER et HOWARD (148) en 1956, de NIXON (104), RUBINSTEIN et OLINER (124) en 1957, de PALEY et coll. (108) en 1958, de PARIS et coll. (110) en 1960, de OPPENHEIMER et McPHERSON (107) en 1961, de BEGG et HALL (8) en 1963, de FREY (47) en 1964, de MURRAY et STEWART (102) en 1967, de LIEWENDAHL et TURULA (86), de BURGI et coll. (21) en 1972, de DUSSAULT et OLIVIER (38) en 1973.

En France, après les publications de BAREAU (5) en 1952, de DECOURT et coll. (31) en 1958, de LAROCHE et HIRSCH (83) en 1960, l'originalité des cas rapportés réside dans leur étiologie avec d'une part des produits de contraste iodés : RAVAULT et coll. (120) en 1957, MORNEX et coll. (96, 99) en 1960 et 1971, VACHON et coll. (149) en 1963, VIGNALOU et coll. (152) en 1970, BACHELOT et coll. (4) en 1974, et d'autre part un nouveau coronarodilatateur iodé, l'Amiodarone : MASSIN et coll. (93), GUINET et coll. (59) en 1971, ROSENTHAL et coll. (123) en 1972, HAZARD et coll. (70) en 1973.

L'approche physiopathologique du problème s'est faite à la lumière de multiples travaux, avec en particulier ceux de MORTON et coll. (100), WOLFF, CHAIKOFF et coll. (157, 158, 159), STANLEY (136), CHILDS et coll. (26), FAWCETT et KIRKWOOD (43) GOLDSMITH et coll. (51, 52), GREER et de GROOT (54), SERIF et KIRKWOOD (132), SAVOIE et coll. (127, 129, 130).

Enfin, diverses études synthétiques sur les goitres à l'iode ont été publiées par DECOURT et coll. en 1962 (32), par MORNEX et coll. en 1964 (97), par DECOURT, MORNEX, WOLFF en 1970 (33, 98, 157d), par HAZARD et coll. en 1973 (69). Citons à part l'article fondamental de WOLFF paru en 1969, où figure une bibliographie complète (157c).

Au total, le nombre de cas mondiaux d'hypothyroïdie à l'iode, difficile à chiffrer avec précision du fait du manque de détails de certaines observations, s'élève à 150 environ. Six cas ont été observés à l'Hôpital de l'Antiquaille de Lyon, dans la Clinique Endocrinologique du Professeur GUINET, dont deux ont d'ailleurs fait l'objet d'une publication récente (4,59). Nous en confronterons les données avec celles de la littérature.

NOMBRE DE CAS FRANCAIS PUBLIES D'HYPOTHYROIDIES A L'IODE : 38

AUTEURS	ANNEE	REFERENCE	NOMBRE DE CAS
LECHELLE ET TROISIER	1950	84	1
BAREAU	1952	5	2
RAVAULT & Coll.	1957	120	1
DECOURT & Coll.	1958	31a,b	1
LAROCHE ET HIRSCH	1960	83	1
MORNEX & Coll.	1960	96	1
DECOURT & Coll.	1962	32	1
VACHON & Coll.	1963	149	1
VIGNALOU & Coll.	1970	152	1
DECOURT & Coll.	1970	33	18*
GUINET & Coll.	1971/72	59	1
MORNEX & Coll.	1971	99	1
MASSIN & Coll.	1971	93	4
ROSENTHAL & Coll.	1972	123	2**
HAZARD & Coll.	1973	70	2
BACHELOT & Coll.	1974	4	2
			38

* dont 1 publié dans (31a)

** dont 1 publié dans (93)

Pour mémoire, après BASEDOW :

- PARHON ET BALLIF (109) : 1 cas
- DECOURT & Coll. (33) : 1 cas

2 cas

D E F I N I T I O N

L'hypothyroidie à l'iode est une entité d'individualisation relativement récente, correspondant à un trouble de l'hormonogénèse intrathyroidienne induit par une surcharge iodée, et se traduisant dans sa forme typique :

- par des signes cliniques et biologiques plus ou moins marqués d'insuffisance thyroidienne, avec ou sans goitre.
- par la conservation d'une fixation thyroidienne de l'iode radioactif, malgré un PBI saturé, la courbe étant cassée par l'administration de perchlorate de potassium.
- par un retour spontané à l'euthyroidie clinique et biologique quelques semaines après l'arrêt de la prise d'iode.

E T I O L O G I E

L'étiologie apporte des éléments intéressants dans la compréhension du myxoedème, avec :

- les caractères de la surcharge iodée
- le terrain
- les facteurs favorisants

1°) CARACTERES DE LA SURCHARGE IODEE.

a) La posologie.

Des doses quotidiennes d'iode importantes et prolongées sont nécessaires pour qu'apparaissent des troubles thyroïdiens, du moins chez des sujets qui semblaient jusque là indemnes de toute anomalie thyroïdienne.

- Alors que les besoins journaliers sont de l'ordre de 200 µg, les cas rapportés dans la littérature ont reçu de fortes quantités d'iode allant de 3 à 5 mg par jour pendant 12 à 15 ans (77), à 2780 mg par jour pendant 4 ans (95a). chez nos malades, la posologie variait de 118 à 450 mg d'iode par jour.

- La durée d'administration du médicament iodé est parfois difficile à chiffrer, lorsque la malade a oublié la date de début de la prise d'iode (obs. n° 2, 6). Le délai d'apparition des troubles thyroïdiens est parfois bref, de un à deux mois (149, 152), mais il faut en général plusieurs années pour que se manifestent les premiers symptômes thyroïdiens, et parfois même plus de dix ans (33, 50, 77, 95a, obs. n° 1, 3, 4). L'iodothérapie est poursuivie d'autant plus longtemps que le goitre peut passer inaperçu, et que les premiers signes cliniques ne sont pas toujours rattachés d'emblée à l'hypothyroïdie.

- En raison de la nature des affections traitées, l'administration d'iode est volontiers discontinue (23, obs. n° 4) et d'importance variable dans le temps (47, 108). FREY (47), en étudiant cent asthmatiques, a montré que quatre-vingt dix d'entre eux se ménageaient plusieurs fois par an des fenêtres thérapeutiques d'une à plusieurs semaines, et que seulement dix d'entre eux se traitaient de façon continue. Parmi ces dix malades, six prenaient de fortes doses d'iode, (400 à 500 grammes par an) et chez ces six asthmatiques ainsi traités à fortes doses de façon régulière et prolongée, cinq cas de goitre à l'iode ont été observés. Des constatations similaires ont été faites par BEGG et HALL (8).

b) Le mode d'administration.

1) La surcharge peut être massive et unique.

C'est le cas avec les produits de contraste radiologiques tels que le lipiodol, utilisés pour divers examens comme les bronchographies (96, 99, 119b, 149), les lymphographies (152), les myélographies (4).

Sachant que les produits de commerce contiennent 0,40 à 0,48 g d'iode par ml, et qu'il faut dix à seize ml pour une lymphographie bilatérale, on peut estimer que l'organisme met dix huit mois à deux ans pour éliminer totalement ce produit (149).

D'autres examens ont pu n'avoir qu'un rôle aggravant dans la constitution de la surcharge iodée, qu'il s'agisse de cholécystographie (59, obs. n° 5), d'urographie intraveineuse (152, obs. n° 2, 4), d'hystérographie (33), de bronchographie ancienne (obs. n° 3).

GUINET, MORNEX, TOURNIAIRE (57), en étudiant l'action des produits de contraste iodés utilisés à titre diagnostique, ont trouvé une courbe de fixation thyroïdienne de refus dans vingt cas sur quarante-six. L'action dépressive des substances employées est minime et éphémère pour l'UIV et la biligraphie intraveineuse, modérée pour l'hystérographie, variable pour la cholécystographie, intense et prolongée pour le lipiodol. Ce produit persiste d'ailleurs longtemps dans l'organisme, puisque sur le cliché thoracique une fine nodulation a pu être retrouvée plusieurs mois après la réalisation d'un lipiodol intrabronchique (96, 99, 149), et même deux années plus tard, comme c'est le cas dans notre observation n° 3.

2) Mais le plus souvent la médication iodée responsable est utilisée dans le traitement au long cours de certaines affections chroniques :

- parfois rhumatismales (95a, 102)
- essentiellement bronchopulmonaires : asthme (4, 8, 9, 21, 23, 24, 25, 33, 47, 49, 50, 77, 95a, I04, 108, 110, 124, 133, 143, 144, 148), bronchite chronique et emphysème (23, 25, 33, 72, 110, 120, 144). Cette prépondérance est retrouvée dans nos observations avec quatre asthmatiques (obs. n° 1, 2, 3, 6) et un bronchiteux chronique (obs. n° 4).
- volontiers cardiovasculaires en France : hypertension artérielle (31b, 33), syndrôme angineux (5, 59, 70, 93, 123, obs. n° 5).

c) La nature des médicaments iodés.

L'iode des médicaments en cause peut être sous forme :

1) minérale.
   - iodure de sodium (35, 95a).
   - iodure de potassium essentiellement (9, 21, 23, 24, 33, 47, 72, 95a, 104, 110, 124, 133, 143, 144, 148, 38).
   - acide iodique (36, 148).
   - lugol (33, 107, 108, 148).

Dans nos observations, l'iode minéral était en cause quatre fois, avec l'iodure de potassium (obs. n° 1, 3, 6) et de sodium (obs. n° 2).

CAS FRANCAIS D'HYPOTHYROIDIE A L'IODE

1° Après médicaments 33/38

NATURE	Nombre de cas	AUTEURS	Référence
LIPIODOL I. M.	11	LECHELLE ET TROISIER BAREAU DECOURT & Coll.	84 3 31, 32, 33
AMIODARONE	8	MASSIN & Coll. GUINET & Coll. ROSENTHAL & Coll. HAZARD & Coll.	93 59 123 70
PNEUMOGEINE* et/ou IODAPHYLINE*	5	RAVAULT & Coll. DECOURT & Coll.	120 33
EUPNINE* - OPOVEINOGENE* LUGOL* - TIEMOZYL* - CAFEDRINE* MICELLIODE* - RUCRONYL* LYXANTHINE* - THIONAIODINE* NEOSALIODE*	7	DECOURT & Coll.	33
CALMASTHMINE*	1	BACHELOT & Coll.	4
DIIODOTYROSINE	1	LAROCHE ET HIRSCH	83

2° Après examens iodés 5/35

NATURE	Nombre de cas	AUTEURS	Référence
BRONCHOGRAPHIE	3	MORNEX & Coll.	96
LIPIODOLEE		VACHON & Coll. MORNEX & Coll.	143 99
LYMPHOGRAPHIE	1	VIGNALOU & Coll.	152
MYELOGRAPHIE	1	BACHELOT & Coll.	4

Responsabilité partielle :

- CHOLECYSTOGRAPHIE — GUINET & Coll. (59)
- UROGRAPHIE — VIGNALOU & Coll. (152)
- HYSTEROGRAPHIE — DECOURT & Coll. (33)

2) organique.

- le lipiodol, utilisé en injections intramusculaires (5, 31, 32, 33, 46, 84) libère l'iode pendant une longue période. MALAMOS (89), en étudiant l'influence du lipiodol sur le métabolisme de l'iode chez trente quatre personnes goitreuses, a montré qu'après injection de 1 ml d'huile iodée contenant 40 % d'iode, le PBI, initialement à 5,5 µg %, était à 23,1 µg % un mois plus tard, et à 10,1 µg % un an plus tard. Ces traces d'huile iodée, persistant pendant plusieurs années, sont retrouvées sur la radiographie du bassin (32, 33, 84) et permettent parfois de rattacher l'hypothyroïdie à sa cause (31b).

- l'Iodopyrine, contenant 40 % d'iode, a la faveur des Anglosaxons (8, 21, 25, 49, 67, 77, 124). C'est un dérivé de l'antipyrine, molécule qui présente une activité antithyroïdienne propre, majorée par la présence d'iode sur celle ci (112). Ainsi dans l'observation n° 1, la malade absorbait depuis plus de dix ans un médicament contenant à la fois une albumine iodée à 5 % et de l'antipyrine.

- la Benziodarone, contenant 46 % d'iode, est rarement en cause (68).

- l'Amiodarone surtout (59, 70, 93, 123), contenant 74,64 mg d'iode par comprimé. La posologie habituelle dans le traitement de fond de l'angor est de un à trois comprimés par jour. L'administration quotidienne prolongée de ce produit aboutit à un stockage lent de l'iode dans les muscles et la graisse, et après arrêt du traitement, l'élimination, essentiellement fécale et plus accessoirement urinaire, dure plusieurs mois (19, 87).

2°) LE TERRAIN.

Comme dans l'ensemble de la pathologie thyroïdienne, la prédisposition du sexe féminin est certaine (sur trente huit cas français : 58 % de femmes), et ceci bien que l'iodothérapie ne semble pas être appliquée plus souvent chez la femme.

Le goitre à l'iode peut se voir à tout âge, mais plus particulièrement à un âge avancé (sur trente huit cas français : 58 % entre 50 et 70 ans), ceci en raison de l'âge assez tardif auquel est intervenue la prescription du médicament iodé. Signalons seulement le cas du goitre à l'iode du nouveau-né, souvent volumineux, ayant pu entraîner la mort par compression trachéale, s'accompagnant parfois de signes de myxoedème et s'expliquant par le passage transplacentaire d'iodures absorbés en cours de grossesse par la mère (14, 28, 30, 74, 79, 80, 85, 92).
Dans nos six cas, l'âge des malades se tenait entre 21 et 62 ans. Il y avait cinq femmes et un homme. L'analyse du myxoedème à l'iode se fera uniquement chez l'adulte, n'ayant pas eu à en observer chez le nouveau-né.

3°) LES FACTEURS FAVORISANTS.

La rareté du phénomène en regard de la fréquence de la prescription de médicaments iodés n'est pas sans étonner. Ce syndrome est probablement fugace et spontanément curable dans ses formes dégradées (59), et d'autre part on évite soigneusement d'explorer par l'iode radioactif le fonctionnement thyroïdien de malades soumis à une iodothérapie récente, si bien que certains troubles acquis de l'hormonogénèse passent inaperçus.

a) La recherche de facteurs locaux prédisposants devra être systématique.

1) Parmi les antécédents personnels :

- Une thyroïdite d'Hashimoto, vérifée par l'histologie (86, 110, 148) ou suspectée devant un taux élevé d'anticorps antithyroïdiens (8, 20, 35, 143). HALL (63) a montré que les anticorps antithyroïdiens étaient significativement élevés plus souvent dans une série de goitres à l'iode que dans une série de témoins. D'autre part, BRAVERMAN (18), en administrant 180 mg d'iode par jour pendant quatre à six semaines à sept sujets porteurs d'une thyroïdite chronique d'Hashimoto, a pu induire l'apparition d'une hypothyroïdie chez quatre d'entre eux.
- Une hypothyroïdie fruste (4, 6, 93).
- Une hyperthyroïdie ancienne, traitée par le lugol (70), la chirurgie (67) ou l'iode radioactif. BRAVERMAN (17) a démontré la fragilité particulière des basedowiens guéris, en administrant pendant une à dix semaines 180 mg d'iode par jour, créant ainsi chez dix sujets traités six mois à trois ans plus tôt par l'iode radioactif dix cas d'hypothyroïdie, et chez sept sujets traités un an et demi à six ans plus tôt par la chirurgie deux cas d'hypothyroïdie.
- Un goitre euthyroïdien surtout (9a, 76, 83, 149). DECOURT (33) a montré le danger que pouvait présenter le traitement de ces goitres par l'iode en citant le cas de deux soeurs de 18 et 21 ans traitées depuis l'enfance par la thyroxine pour un goitre probablement lié à un trouble congénital de l'hormonogénèse, et qui ont vu son volume s'accroître considérablement en quinze jours à la suite de l'abandon de la thérapeutique hormonale, et de la prescription d'un médicament à base d'iode : Micelliode*, entrainant la mort par dyspnée aiguë laryngée chez l'une d'elles. Ceci est exceptionnel, mais mérite d'être souligné, et il faudra donc s'abstenir de toute thérapeutique iodée chez de tels malades. Dans notre observation n° 2, la malade avait subi une thyroïdectomie subtotale bilatérale vingt années plus tôt pour un goitre.

2) Parmi les antécédents familiaux :

Une hérédité goitreuse est parfois retrouvée (59, 83, 107, 149, obs. n° 5, 6). Pour GUINET (59), l'anomalie latente de l'hormonogénèse apparait comme un facteur indispensable à la constitution d'une hypothyroïdie à l'iode, comme le fait penser l'apparition d'un trouble de l'hormonogénèse avec test au perchlorate positif chez le fils ainé d'une malade, porteur d'un petit goitre hyperplasique, après administration de 225 mg d'iode par jour (sous forme d'Amiodarone) pendant quinze jours. Dans la dernière de nos observations (obs. n° 6), la tante de la malade avait été traitée pour un Basedow.

b) D'autres facteurs favorisants peuvent être retrouvés.

- On a insisté récemment sur le fait que toute atteinte rénale (7, 70, 93, 123, 130) majore et prolonge la surcharge iodée, du fait de la baisse de la clearance rénale de l'iode. Une de nos malades (obs. n° 2) avait subi une néphrectomie totale unilatérale.
- HADDEN (61) a publié plusieurs cas de myxoedème à l'iode chez des malades ayant présenté une ichthyose congénitale. De fait, une de nos malades (obs. n°1) avait suivi des cures à la Bourboule dans le but de traiter cette affection.

CAS FRANCAIS D'HYPTHYROIDIE A L'IODE

1° Antécédents thyroïdiens personnels : 7 cas

AUTEURS	ANNEE	Réf.	NATURE	Nombre de cas
LAROCHE ET HIRSCH	1960	83	Goitre simple	1
VACHON & Coll.	1963	149	Petit goitre nodulaire	1
DECOURT & Coll.	1970	33	Thyroïdite ?	1
MASSIN & Coll.	1971	93	Hypothyroïdie fruste I 131 pour ANGOR	2
HAZARD & Coll.	1973	70	Goitre exolphtalmique à 34 ans Hypertrophie lobe gauche à 57 ans	1
BACHELOT & Coll.	1974	4	Hypothyroïdie fruste ?	1
TOTAL				7

2° Antécédents thyroïdiens familiaux : 3 cas

AUTEURS	ANNEE	Réf.	NATURE	Nombre de cas
LAROCHE ET HIRSCH	1960	83	Goitre soeur, cousine	1
VACHON & Coll.	1963	149	Goitre père, tante, fille	1
GUINET & Coll.	1971/72	59	Goitre fils	1
TOTAL				3

C L I N I Q U E

La surcharge iodée n'entraine que très rarement des signes d'iodisme chronique ou aigu tels qu'un coryza, une conjonctivite, une éruption cutanée (84, 149), de sorte que le traitement est poursuivi jusqu'à la constatation de troubles d'origine thyroidienne. Sur les 154 cas colligés dans la littérature par WOLFF (157c), 60 % correspondent à des hypothyroidies à l'iode, les 40 % restant étant des goitres en euthyroidie.

1°) LE GOITRE

- Dans la revue de WOLFF (157c), comme dans l'ensemble des 38 cas français, le goitre n'est absent que dans 32 % des cas (4, 32, 35, 36, 47, 59, 68, 70, 84, 93, 95a, 120, 123, 133, 143, 144, 152). Chez nos six malades, on retrouve trois fois un goitre (obs. n° 1, 2, 6) et une fois la thyroide est simplement palpable (obs. n° 2). La rareté du goitre dans le myxoedème induit par l'Amiodarone (2 cas sur 8) est confirmée par notre observation n° 5, où la thyroide n'est pas perçue.
- Le goitre précède généralement l'apparition des premiers signes cliniques d'insuffisance thyroidienne (9a, 23, 47, 99, 107, 124, obs. n° 6).
- Son volume, variable, n'est pas forcément en rapport avec l'importance de l'hypothyroidie (33), comme l'atteste notre observation n° 1 dans laquelle un goitre volumineux s'accompagnait d'une hypothyroidie purement biologique.
- La palpation est parfois rendue difficile du fait de l'infiltration myxoedémateuse du cou (31a). MORGANS et TROTTER (95a) citent le cas d'un malade chez qui la thyroide n'avait pas été perçue alors qu'elle pesait en fait 40 grammes à l'autopsie pratiquée ultérieurement.
- Lorsqu'il est retrouvé, le goitre est le plus souvent diffus, de consistance ferme et élastique, de surface lisse et régulière, et surtout vasculaire à l'auscultation (21, 23, 119b, 148, 149), mais l'hyperplasie a pu se surimposer au nodule préexistant (148, 149).

- L'étude anatomopathologique de la thyroide a été faite dans certains cas, après biopsie, thyroidectomie, et même autopsie. Elle montre des aspects disparates :
  - de goitre parenchymateux hyperplasique le plus souvent (56), avec microvésicules, cellules hautes, absence de colloïde, hypervascularisation (47, 49, 61, 96, 108, 110, 148). C'est là l'aspect le plus typique, indiquant une hyperstimulation de la glande thyroide par la TSH.
  - de goitre colloïde parfois, avec distension des vésicules, cellules aplaties, ce qui correspond à une mise au repos de la glande (8, 9a, 23, 61, 63, 95a). Selon TAGUCHI et SKILLMAN (144), l'absence de caractère hyperplasique peut s'expliquer par le fait que l'étude histologique a été faite alors que le sujet était en euthyroidie depuis plusieurs mois

(9a, 95a, 124), mais dans le cas de BURROWS (23), la malade absorbait encore 125 à 375 mg d'iodure de potassium au moment où la thyroidectomie a été pratiquée pour goitre nodulaire. Le caractère colloïde du goitre peut s'expliquer par l'irrégularité de l'apport iodé, comme c'est le cas dans le goitre des côtes japonaises (103), et d'autre part le passage rapide de l'hyperplasie à l'aspect colloïde a été reproduit expérimentalement chez le rat par STUDER et GREER (140).

- et même de thyroïdite, très rarement (86, 110, 148), avec infiltration lymphoplasmocytaire diffuse. On admet généralement que la thyroidite précède la surcharge iodée, mais une infiltration lymphocytaire a pu être observée après administration d'iode en excés chez le hamster (45) ainsi que chez l'homme (39), laissant à penser que celle ci peut en elle même être responsable d'une thyroidite.

2°) LE MYXOEDEME

L'hypothyroidie est présente dans tous les cas, le sujet de cette thèse : " Surcharge iodée et hypothyroidie " éliminant :

- Les goitres en euthyroidie, d'origine alimentaire chez les pêcheurs de l'archipel nippon consommant de grandes quantités d'algues marines riches en iode (53, 73, 106, 126, 142), ou d'origine iatrogène dans les autres cas (9, 24, 33, 34, 35, 41, 102, 110, 128, 148).
- Les troubles isolés de l'hormonogénèse, sans goitre ni myxoedème, dont un cas a été étudié par SAVOIE (128).

Il faut souligner que l'unité de toutes ces manifestations (hypothyroidie avec ou sans goitre. Goitre en euthyroidie. Trouble isolé de l'hormonogénèse) est réalisée par l'exploration biologique qui fournit dans tous ces cas un aspect particulier de la courbe de fixation, cassée par l'ingestion de perchlorate ou de thiocyanate. D'autre part, la suppression des troubles avec l'arrêt de l'ingestion iodée est de règle.

L'hypothyroidie ne présente pas de caractères particuliers, tous les intermédiaires étant possibles entre le myxoedème franc et les formes frustes. Habituellement à la fois biologique et clinique, l'insuffisance thyroidienne n'est parfois révélée que par le laboratoire (33, obs. n° 1), mais il existe alors un goitre pour attirer l'attention. Notons que dans quelques cas le goitre à l'iode en euthyroidie n'est qu'une étape vers l'apparition d'un goitre à l'iode avec hypothyroidie d'abord biologique puis clinique (110).

Lorsque le tableau est typique, la malade se plaint d'une asthénie physique, psychique, et sexuelle, avec apathie, indifférence à l'entourage, manque d'entrain au travail. Elle signale une frilosité et une constipation inhabituelles ou

CAS FRANCAIS D'HYPOTHYROIDIE A L'IODE

1° Goitre + Hypothyroïdie : 68 %

AUTEURS	Réf.	Nombre de cas
LAROCHE ET HIRSCH	83	1*
VACHON & Coll.	149	1*
DECOURT & Coll.	31,33	18
MORNEX & Coll.	96,99	2
MASSIN & Coll.	93	1
BACHELOT & Coll.	4	1
		24

* goitre préexistant augmentant de volume.

2° Myxoedeme sans goitre : 32 %

AUTEURS	Réf.	Nombre de cas
LECHELLE & TROISIER	84	1
RAVAULT & Coll.	120	1
DECOURT & Coll.	32	1
VIGNALOU & Coll.	152	1
MASSIN & Coll.	93	2
GUINET & Coll.	59	1
ROSENTHAL & Coll.	123	2*
HAZARD & Coll.	70	2
BACHELOT & Coll.	4	1
		11

* dont 1 déjà publié par MASSIN (93)

3° Les précisions manquant dans 3 cas :

BAREAU (5)

MASSIN (93)

aggravées, ainsi qu'une prise de poids progressive. La voix est lente, monotone, rauque. Il existe une hypoacousie.
L'examen retrouve l'infiltration cutanée généralisée évocatrice, avec en particulier un visage arrondi, empâté, aux paupières bouffies et aux sourcils clairsemés. La peau est froide, sèche, rugueuse, épaissie, jaunâtre. Les ongles sont striés et cassants, les cheveux ainsi que les poils sont secs, raides, fins, ternes, raréfiés. Le pouls est lent.

La possibilité d'une thyroidite chronique d'Hashimoto est souvent évoquée chez les patients vus pour la première fois avec un goitre ferme s'accompagnant d'une hypothyroidie fruste (9b, 49, 95a, 102). BUCHANAN (20) a établi les critères permettant de différencier ces deux affections :

- Sur le plan clinique, le goitre de la thyroidite d'Hashimoto est ferme dans 90 % des cas, nodulaire dans 47 % des cas, diffus dans 53 % des cas, et s'accompagne d'hypothyroidie dans seulement 35,7 % des cas. Dans le goitre à l'iode, le corps thyroide est ferme dans 45 % des cas, mou dans 55 % des cas, diffus dans 90 % des cas.
- Sur le plan biologique, la thyroidite d'Hashimoto est caractérisée par la présence d'anticorps antithyroidiens à des taux souvent élevés (les anticorps antithyroglobuline sont positifs dans 71,4 % des cas, les anticorps antimicrosome dans 92,9 % des cas), avec hypergammaglobulinémie et accélération de la V. S. La fixation thyroidienne de l'iode radioactif est habituellement normale, le test au perchlorate étant parfois positif (34,8 % des cas). Le PII et l'AIU sont normaux, ainsi que le PBI qui peut cependant être abaissé. Dans le goitre à l'iode au contraire, les anticorps antithyroidiens sont rarement retrouvés (présence d'anticorps antimicrosome dans 36 % des cas, et absence d'anticorps antithyroglobuline). La fixation thyroidienne moyenne de l'iode radioactif est de 25,6 % à 2h 30, 19,6 % à 5h. Le test au perchlorate est positif deux fois sur trois. L'AIU, le PII, le PBI sont élevés, mais la thyroxinémie reste basse.
- En pratique, l'absence d'anticorps antithyroidiens à des taux significativement élevés (8, 21, 25, 31b, 33, 38, 59, 70, 102, 152) permet de trancher entre ces deux affections. La recherche des anticorps antithyroidiens s'est faite par immunofluorescence indirecte pour chacune de nos malades. Une seule fois (obs. n° 2) les anticorps antithyroidiens anticolloïde étaient trouvés positifs à 1/400, les anticorps antithyroidiens antimicrosome étant négatifs, mais il s'agissait d'une malade thyroidectomisée vingt ans plus tôt pour goitre.
- Enfin, l'aspect histologique d'une thyroidite d'Hashimoto, montrant une infiltration lymphocytaire avec cellules de Hürthle, est totalement différent de celui d'un goitre à l'iode, où le caractère parenchymateux hyperplasique est le plus souvent rencontré (110). La biopsie est rarement nécessaire.

EXAMENS PARACLINIQUES

Les caractéristiques fondamentales du myxoedème à l'iode ressortent des résultats des investigations paracliniques mettant en évidence :

- une hypothyroidie biologique.
- une surcharge iodée.
- une cinétique du radioiode particulière.

1°) L'HYPOTHYROIDIE BIOLOGIQUE.

a) Elle est plus ou moins marquée selon les cas, se traduisant par :

- Un allongement du réflexogramme achilléen, les valeurs normales se situant entre 260 et 380 ms (29). Il est souvent au dessus de 400 ms, comme c'est le cas pour quatre de nos malades.
- Une hypercholestérolémie (N = 1,90 ± 0,20 g/l), les chiffres trouvés chez nos malades allant de 2,25 à 4,38 g/l. Notons que chez le sujet âgé et athéroscléreux, un taux de 3 g/l n'est pas forcément à rattacher à l'hypothyroïdie (33).
- Une anémie normochrome modérée, le nombre de globules rouges par mm3 trouvé chez nos malades variant de 3230000 à 4550000. Il n'y a pas d'autres anomalies de la NFS.
- Une bradycardie sinusale, un microvoltage, des troubles de la repolarisation à l'ECG (obs. n° 4). La sévérité d'une hypothyroïdie à l'Amiodarone tient au fait que ce médicament iodé, loin d'améliorer les signes d'insuffisance coronarienne, les aggrave au contraire (obs. n° 5).
- Une cardiomégalie sur le cliché thoracique, mais en fait le coeur est le plus souvent de volume normal.
- Un abaissement du métabolisme de base, de 10 à 30 % en général (obs. n° 5). Il faut souligner que les résultats sont difficilement interprétables chez les malades porteurs d'une affection pulmonaire chronique.

Au total, l'hypothyroïdie est suspectée devant un allongement du réflexogramme, une hypercholestérolémie, volontiers une anémie, parfois des modifications de l'ECG, et une baisse du métabolisme de base lorsqu'il est pratiqué.

b) Mais c'est surtout l'étude de l'iode hormonal qui en fera la preuve, car seule la mesure du taux de sécrétion des hormones thyroïdiennes permet de préciser véritablement le niveau de production thyroïdienne.

Divers examens sont utilisés à cet effet :

- Extraction par le butanol, les valeurs normales du BEI allant de 3,2 à 6,4 µg % (90).

- Séparation sur résines type Dowex (115). (N = 4 à 6,6 µg %).
- Chromatographie sur papier (15) ou sur résines (13) des composés iodés (iode 127, ou iode 131 à la 24e h), permettant d'isoler trois fractions dont les valeurs normales sont les suivantes : iodures 60 à 65 %, iode hormonal 30 %, iode protéique non hormonal 5 à 10 %.
- Dosage de la thyroxinémie par compétition (101), le taux normal (tétrasorb) étant de 5,4 à 13 µg %.
- Tests de transfert in vitro de la T3 marquée (138), permettant d'apprécier le degré de saturation de la protéine vectrice des hormones thyroïdiennes, la TBG, en mesurant les sites résiduels de celle ci à partir d'une quantité connue de T3 marquée, la radioactivité restante étant mesurée soit sur les globules rouges (test de Hamolsky, N = 11 à 19 %), soit actuellement sur une résine (triosorb, N = 30 ± 3 %. indice Goolden, N = 0,93 ± 0,10). Pour ces trois tests T3, le résultat est exprimé par rapport à la radioactivité résiduelle, les chiffres trouvés étant par conséquent abaissés dans l'hypothyroïdie.
- L'index de thyroxine libre (131), calculé à partir des valeurs de l'iode thyroxinien et du test T3, permet de corriger les variations en sens inverse de T3 et T4, dûes à la modification de la teneur plasmatique en TBG induite par certains médicaments, en particulier les contraceptifs oraux. Les chiffres normaux, déterminés sur le triosorb et le tétrasorb, vont de 3,1 à 9,3.

Ces examens, dont l'avantage majeur sur le PBI est de ne pas être en principe influencés par la surcharge iodée, apprécient la baisse de l'hormonémie thyroïdienne plasmatique, avec le BEI (24, 47, 77, 110, 144), la séparation sur résines (33, 93), la chromatographie (4, 96). En fait, la sélectivité de ces méthodes n'est pas parfaite, surtout lorsque la surcharge iodée est dûe à l'Amiodarone, comme l'atteste l'élévation paradoxale de l'iodémie hormonale observée dans certains cas (23, 70, 93, 123, 143). Par contre, le dosage spécifique de la thyroxinémie donne des résultats qui ne sont jamais faussés par les contaminations iodées exogènes (4, 17, 18, 21, 38, 59, 67, 68, 86, 93, 143). Les tests T3 sont habituellement abaissés (59, 93, 102). Chez nos six malades, la thyroxinémie mesurée par compétition (tétrasorb) était toujours diminuée, de 0,7 à 4,3 µg %, ainsi que le test T3 (triosorb), de 17,2 à 23,9 %, et l'ITL, de 0,2 à 2,2.

2°) LA SURCHARGE IODEE

Le dosage de l'iode dans le sang (iodémie totale, PBI, PII) et les urines (iodu-ries) permet d'apprécier l'ordre de grandeur de la surcharge iodée, et d'en découvrir la réalité, car le plus souvent on n'avait pas la notion de la prise de médicaments iodés au moment des investigations paracliniques.

a) Iodémie totale.

Elle correspond à l'iode d'origine exogène, minéral ou organique, et au PBI (115). Dans la littérature française, les taux trouvés varient de 25 à 1500 µg %. L'iodémie totale déterminée chez quatre de nos malades se tenait entre 21 et 680 µg %.

b) Le PBI

Il est composé de l'iode hormonal (T4, traces de T3) et d'une petite fraction d'iode protéique non hormonal. Le taux normal est de 4 à 8 µg % (113).

La surcharge iodée augmente de façon plus ou moins considérable cette fraction iodée non hormonale, et le PBI ainsi contaminé n'aura plus du tout la même signification, car l'iode hormonal est au contraire abaissé lorsqu'il est mesuré (21, 33, 47, 59, 68, 99, 110). Le PBI est parfois faiblement augmenté (33, 38, 66, 67, 119b, 124, 148) et même dans les limites normales du laboratoire (25, 77, 86), mais l'hormonémie est basse (33, 38, 67, 86), et l'iodurie élevée (33, 38, 119b). Chez nos six malades, le PBI se tenait de 9,4 à 770 µg %.

SAVOIE (129) a étudié le taux d'iode protéique dans les troubles de l'hormonogénèse induits par une surcharge iodée. Lorsqu'une substance organique telle que le lipiodol est responsable, le PBI est très élevé (300 µg %) alors que le taux d'iode minéral l'est à peine (9 µg %). Inversement, lorsque l'ingestion d'iodures est en cause, le PBI n'est que légèrement augmenté (12 µg %) alors que l'iode minéral l'est fortement.(77 µg %). Des conclusions analogues ressortent de l'étude du PBI et de l'iode minéral dans les saturations iodées banales. Elles sont corroborées dans certaines publications de myxoedème à l'iode (33, 59, 66, 67, 99, 108), et dans trois de nos observations (obs. n° 1, 2, 5).

L'augmentation du PBI s'explique par l'adsorption sur le précipité protéique de l'iode minéral présent à une grande concentration (96, 129, 149). En effet, l'analyse chromatographique des composés iodés plasmatiques (iode 127, iode 131 à la 24^{e} h) montre que la presque totalité de l'halogène est sous forme d'iodures, la fraction protéique étant faible, et la thyroxine n'étant présente qu'en très faibles quantités (96, 149, obs. n° 1).

Enfin, la répétition des dosages permet de suivre la décroissance dans le temps de la saturation iodée, le PBI ou l'iodémie totale ne revenant dans les limites normales ou subnormales qu'au bout de quelques semaines (38, 47, 124, obs. n° 1, 2, 4, 6) à quelques mois (25, 59, 70, 99, 107, 119b, obs. n° 5). La surcharge iodée liée à l'administration d'iode organique est toujours plus lente à disparaitre, ce qui explique la persistance de signes d'insuffisance thyroïdienne longtemps après l'arrêt de la prise d'iode, alors que le retour à l'euthyroïdie clinique et biologique est beaucoup plus rapide lorsque les iodures sont en cause.

CAS FRANCAIS D'HYPOTHYROIDIE A L'IODE

IODEMIES - IODURIES - HORMONEMIES

AUTEURS	Réf.	IODEMIE TOTALE µg%	PBI µg%	IODEMIE HORMONALE µg%	PII µg%	IODURIES µg/24h
MORNEX & Coll.	96		31,1			
DECOURT & Coll.	32		>20			
VACHON & Coll.	149		80			
VIGNALOU & Coll.	152		50			
DECOURT & Coll.	33		9,8	1,6		3500
		89	12		77	
						2700
			11			2400
			>150			5000
			8			1850
		1500		1,2		43000
		> 400		5		14900
		150		1,6		2500
			25			
			210			
			16			
			75	0,8		4300
			300			1600
			60	1		
			80	5,2		6300
			70	2		
MORNEX & Coll.	99	63	54	3,6	3,5	1500
MASSIN & Coll.	93	200		4,8	24,4	6500
		70		3,6		
		60		2		770
		267		10	19,2	9900
				(T4=2)		
GUINET & Coll.	59	680	600	T4 = 0,7	17,78	4620
ROSENTHAL & Coll.	123	25				
		400		14		
HAZARD & Coll.	70	270		10,5		
		37		7,6		
BACHELOT & Coll.	2	39,8				

Le PBI ou l'IODEMIE TOTALE sont supérieurs à 15 µg% dans 85 % des cas.

L'IODEMIE HORMONALE, mesurée sur résine DOWEX 50 ou par le BUTANOL, est contaminée dans 40 % des cas. Le dosage de la THYROXINEMIE par compétition apparaît comme plus spécifique (93).

L'iode minéral est toujours présent en grandes quantités dans le plasma et les urines.

c) Le PII.

Le taux d'iodures plasmatiques (PII) excède de très loin les doses physiologiques qui sont de l'ordre de 0,17 ± 0,07 µg % (4, 33, 59, 66, 67, 68, 93, 99, 108, 110). L'élévation est surtout nette lorsque le trouble de l'hormonogénèse est provoqué par l'ingestion d'iodures (129). Les chiffres trouvés dans quatre de nos observations vont de 6 à 238,4 µg %.

d) L'iodurie.

L'excrétion urinaire des iodures, normalement de 100 à 300 µg par jour (69), mais seulement de 75 à 100 µg par jour dans les pays d'Europe Occidentale (4), chiffre avec précision l'apport iodé. L'augmentation des ioduries varie de quelques centaines de µg (38, 68, 93) à plusieurs mg (33, 59, 93, 99, 119b, obs. n° 1, 2, 3, 4, 5).

L'élimination urinaire de l'iode ne se fait pas uniquement sous forme d'iodures pour certaines substances organiques, telles que l'Amiodarone (93), ou la Benziodarone (68).

L'iodurie est proportionnelle au PII et à la clearance rénale de l'iode (7, 130), cette dernière gardant la même valeur quelle que soit la concentration plasmatique en iodures (26). La clearance rénale a été déterminée au cours de l'AIU chez quatre de nos malades, elle est normale dans trois cas (obs. n° 1, 3, 5) et diminuée une fois (obs. n° 6), s'accompagnant alors d'ioduries basses.

Enfin, les ioduries reviennent dans les limites physiologiques très rapidement après l'arrêt de l'ingestion d'iodures, en quelques jours à quelques semaines (38, obs. n° 1, 2, 3, 4), alors que la normalisation est beaucoup plus lente après arrêt de l'Amiodarone par exemple (59, 93, obs. n° 5).

3°) COURBE DE FIXATION THYROIDIENNE DE L'IODE RADIOACTIF.

L'étude de la cinétique du radioiode au niveau de la thyroïde va permettre de déceler un comportement paradoxal de la glande face à cette surcharge iodée, et c'est précisément ce qui fait tout l'intérêt de l'hypothyroïdie à l'iode.

La courbe de fixation thyroïdienne normale à l'iode 131 présente trois parties distinctes : la première ascensionnelle jusqu'à la 24^{e} h, correspondant à la captation proprement dite, la deuxième en plateau, traduisant un équilibre entre la captation et la sortie hormonale, la troisième descendante au 3^{e} jour, lorsque la sortie dépasse les entrées. Les valeurs normales (42) sont de 20 ± 5 % à la 2^{e} h, de 40 ± 10 % à la 24^{e} h. Lorsque l'on utilise l'isotope 132 (59, obs. n° 2, 3, 4, 5, 6), les chiffres normaux (58) sont de 8 % à la 1^{e} h, 16 % à la 3^{e} h, et 23 % à la 6^{e} h, la radioactivité n'étant pas déterminée ultérieurement.

1) Aspect de la courbe de fixation.

a) Hypercaptation précoce suivie d'un angle de fuite.

Cet aspect, le plus typique et le plus fréquent (8, 21, 31a, 33, 77, 93, 96, 99, 107, 108, 110, 124, 149), témoigne d'un état d'hyperstimulation de la glande par la TSH, et évoque d'emblée un trouble de l'hormonogénèse, lorsqu'il s'accompagne d'une hormonémie basse et d'un PBI contaminé. Il est retrouvé douze fois sur vingt cinq dans la littérature française.

La fixation thyroïdienne atteint son maximum dans les trois premières heures, et volontiers au cours de la première heure (31a, 93, 99, 107, 110), de sorte que si l'on ne prend pas soin de mesurer la radioactivité cervicale très précocément, dès la trentième minute, cet aspect peut passer inaperçu. Dans l'observation de DECOURT (31a) par exemple, la captation était maximale à 48 % dès la 5e minute.

Les pourcentages de fixation sont élevés, dépassant les 30 % dans les trois premières heures, ce qui surprend d'autant plus que l'on a la notion d'une surcharge iodée. Chez la malade de RUBINSTEIN (124), 24 heures après arrêt du traitement à base d'iode, 70 % de la dose d'iode radioactif ingéré étaient fixés par la thyroïde en deux heures.

La sortie de l'iode est très rapide, de sorte que la radioactivité au niveau de la glande à la 24e heure est souvent inférieure à la normale. La courbe de fixation dessine un angle de fuite. Dans le cas de MORNEX par exemple (99), la captation atteignait 47 % à la 15e minute, puis chutait régulièrement jusqu'à 18 % à la 72e heure, alors que chez le sujet euthyroïdien, le taux de décroissance moyen est inférieur à 2 % par jour (95a).

La période biologique de l'iode thyroïdien mesure cette sortie accélérée. Alors qu'elle est de 30,5 jours environ chez le sujet euthyroïdien, et de 10,4 jours chez les hyperthyroïdiens (55), elle est de l'ordre de 24 à 72 heures dans ces cas de myxoedème à l'iode (31a, 93, 96, 123).

b) Captation précoce, d'intensité moyenne, suivie d'une décroissance rapide.

L'allure générale de la courbe est la même, mais le pourcentage de fixation est modéré (8, 25, 4, 33, 47, 59, 70, 93, 119b). Ce type est retrouvé huit fois sur vingt cinq dans la littérature française, et dans deux de nos six observations (obs. n° 1, 5). Il faut souligner que chaque fois que l'étude de la fixation thyroïdienne a été réalisée avec l'isotope 132,(59,obs. n° 2 à 6), les mesures se faisant aux 2e, 4e, et 6e heures, l'appréciation correcte d'un angle de fuite est difficile. L'absence d'hypercaptation n'est sans doute que relative, s'expliquant par un phénomène de dilution isotopique. Ainsi, dans l'observation n° 4

de MASSIN (93), la fixation est à 16 % à 3 heures, 4,5 % à 48 heures, avec une iodémie totale de 267 µg % et une iodurie de 9,9 mg/j.

c) Courbe de fixation basse.

Une courbe de saturation, où les chiffres de fixation sont bas, est une éventualité assez fréquente (4, 8, 25, 32, 33, 38, 70, 123, 144) retrouvée quatre fois sur vingt cinq dans la littérature française, et trois fois sur six dans nos observations (obs. n° 2, 3, 4). Là encore, il est possible que la dilution importante de l'isotope au sein des iodures stables plasmatiques puisse masquer le phénomène sous-jacent d'hypercaptation précoce. Dans le cas n° 19 de DECOURT (33) par exemple, la fixation est basse avec une décroissance rapide : 6,9 % à la 3e h, 0,6 % à la 24e h, s'accompagnant d'une iodémie totale à 1500 µg % et d'une iodurie à 43 mg/j. On remarquera aussi que dans ces cas l'absorption de l'iode est souvent maintenue au moment des examens, sous forme organique (70, 123), ou minérale (25, 144, obs. n° 2). Dans deux cas, la malade avait reçu du lipiodol intramusculaire (32) ou intrarachidien (4).

Certains auteurs anglosaxons n'indiquent que la valeur de la fixation thyroïdienne à la 24e heure (23, 95a, 102, 107, 110, 148), chaque fois inférieure à 6 %, et dans tous les cas déterminée alors que leurs malades n'avaient pas interrompu le traitement iodé. L'analyse des courbes déterminées à partir de mesures échelonnées de la radioactivité cervicale dans les 24 heures qui suivent l'administration de l'isotope, montre que lorsque la fixation à la 24e heure est basse, inférieure à 7 %, la courbe peut être typique, mais sans hypercaptation toutefois (33, 93, 119b); cependant le plus souvent, et surtout lorsque la thérapeutique iodée est poursuivie lors des examens, la courbe est de type saturation banale.

Comme celà a été observé dans quelques cas, il semble que l'on ait une hypofixation sous iodothérapie, puis une hypercaptation précoce avec angle de fuite dans un délai variable après l'arrêt de la prise d'iode (93, 107, 123).Ce délai est très bref, de l'ordre de un à trois jours lorsque les iodures ou l'iodopyrine sont en cause (33, 77, 107, 110, 124), beaucoup plus long, d'une semaine à plus de trois mois lorsque l'Amiodarone est responsable (59, 70, 93, 123, obs. n° 5). En fait, il ne s'agit sûrement pas d'une règle générale, puisque dans d'autres cas, l'aspect typique d'hypercaptation précoce suivie d'un angle de fuite a été mis en évidence alors que la thérapeutique iodée était maintenue au moment de la mesure de la fixation thyroïdienne, souvent d'ailleurs parce qu'on en ignorait l'existence (8, 21, 108). A partir de ces données discordantes, il faut sans doute admettre que le critère le plus important dans la détermination du type de courbe est le taux de l'iodurémie au moment de la mesure de la fixation thyroïdienne.

CAS FRANCAIS D'HYPOTHYROIDIE A L'IODE

COURBES DE FIXATION THYROIDIENNE

TEMPS DE MESURE	VALEUR DE LA CAPTATION	AUTEURS	Référence
HYPERCAPTATION PRECOCE SUIVIE D'UN ANGLE DE FUITE			
1 - 2 - 6 - 24-	42 - 40 - 37 - 25	DECOURT & Coll.	31 a
6 - 24 - 48 -	40 - 24 - 12	MORNEX & Coll.	96
2 - 6 - 24 -	38 - 28 - 21	VACHON & Coll.	149
3 - 6 - 24 - 48 -	49 - 51 - 33 - 17	DECOURT & Coll.	33
	30 - 13 - 6 - 3		
	48 - 44 - 33 - 19		
	55 - 53 - 40 - 30		
	38 - 48 - 38 - 31		
	45 - 43 - 13 - 12		
	55 - 56 - 47 - 34		
1 - 2 - 6 - 24 -	47 - 45 - 37 - 27	MORNEX & Coll.	99
1 - 6 - 72 -	30 - 21 - 5	MASSIN & Coll.	93
CAPTATION PRECOCE , D'INTENSITE MOYENNE, AVEC ANGLE DE FUITE			
3 - 6 - 24 - 48 -	15 - 17 - 11,8 - 5,2	DECOURT & Coll.	33
	15 - 14 - 7 - 4		
	20 - 17 - 17 - 11		
2 - 4 - 6 (I * 132) -	25 - 19 - 18,5	GUINET & Coll.	59
3 - 24 - 48 -	17 - 5 - 2,5	MASSIN & Coll.	93
3 - 24 - 48 -	16 - 9 - 4,5		
2 - 6 - 24 -	16 - 12 - 8,5	HAZARD & Coll.	70
2 - 6 - 24 - 48 -	25 - 28 - 18 - 8	BACHELOT & Coll.	4
COURBE BASSE			
3 - 6 - 24 - 48 -	7 - 5 - 3 - 1	DECOURT & Coll.	32
3 - 6 - 24 - 48 -	6,9 - 3,2 - 0,6-0,12	DECOURT & Coll.	33
6 - 24 -	2 - 4 -	ROSENTHAL & Coll.	123
6 - 24 -	5,5 - 3	HAZARD & Coll.	70
REACTION DE REBOND			
3 - 6 - 24 - 48 -	54 - 69 - 67 - 61	DECOURT & Coll.	33

* Précisions insuffisantes : 4 cas (réf. 4 - 33)

Etude à l'iode 131 : 24 cas

Etude à l'iode 132 : 1 cas

Absence d'étude de courbe : 9 cas

38 cas

2) Evolution de la courbe de fixation

a) Rebond d'activité thyroïdienne.

Lorsque l'étude de la courbe de fixation thyroïdienne a été répétée, une réaction pseudohyperthyroïdienne correspondant à un rebond d'activité a souvent été observée, huit à cinquante jours après l'arrêt de l'ingestion d'iodures (8, 21, 33, 38, 95a, 102, 108, 110, 124), caractérisée par des valeurs élevées et progressivement croissantes jusqu'à la 24^{e} heure de la captation thyroïdienne. Ainsi, dans le cas rapporté par PARIS (110), un jour après arrêt de l'iode, la fixation était de 23,8 % à 50 mn, 17 % à 6 h, 10 % à 24 h, et onze jours plus tard une deuxième épreuve a montré une captation à 55 % à la 6^{e} h, et à 65 % à la 24^{e} heure. Le passage à ce type de courbe a été constaté chez trois de nos malades (obs. n° 1, 3, 4), dix à dix sept jours après la première étude isotopique.

Ce rebond d'activité thyroïdienne a pu être noté dans quelques cas (23, 33, 110), dix jours à six semaines après arrêt de l'iodothérapie, sans qu'aucune autre courbe de fixation n'ait été réalisée antérieurement. Dans notre observation n° 6, dix jours après arrêt de l'iodure de potassium, la première fixation thyroïdienne pratiquée montrait d'emblée des pourcentages très élevés, de 79 % à la 2^{e} h, 92 % à la 4^{e} h, et 100 % à la 6^{e} heure.

MORGANS (95a), dix jours après arrêt des iodures, a objectivé une hyperfixation maximale à la 22^{e} h à 87 %, et des mesures répétées pendant dix huit jours ont montré une chute rapide de la radioactivité cervicale, de l'ordre de 11 % par jour pendant les quatre premiers jours, la décroissance étant ensuite beaucoup plus faible.

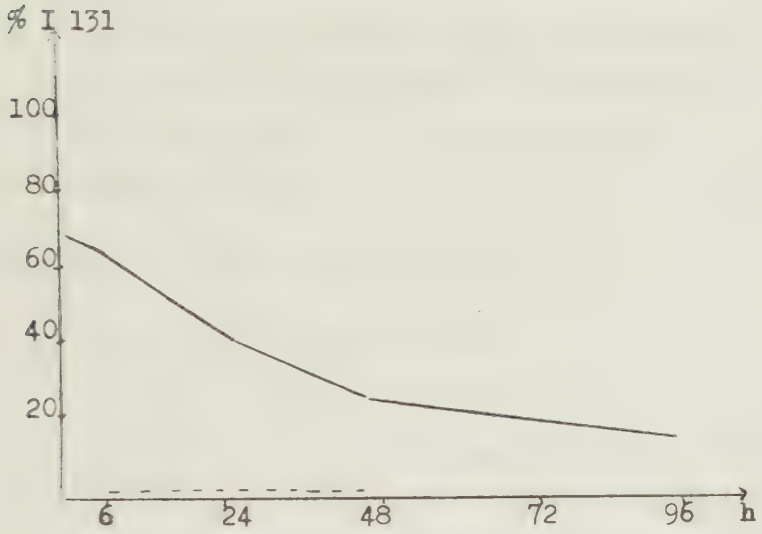
b) Courbe de saturation iodée.

Le passage d'une courbe de fixation typique à une courbe de saturation iodée banale a pu être observé dans un certain nombre de cas, et il est intéressant de noter que chaque fois l'iode organique était en cause, que ce soit le lipiodol (31, 96, 99, 119b), ou l'Amiodarone (59, obs. n° 5), ces produits étant responsables d'une surcharge iodée prolongée. Ainsi chez le malade de DECOURT (31), trois années après l'épisode de myxoedème au cours duquel une mesure de la fixation thyroïdienne donnait des chiffres de 48 % à la 5^{e} mn, et 25 % à la 24^{e} heure, une nouvelle étude cinétique réalisée alors que la guérison clinique était obtenue, révélait une saturation banale avec 4,3 % à 3 h, et 2,2 % à 24 heures. Le PBI était toujours élevé, supérieur à 20 μg %.

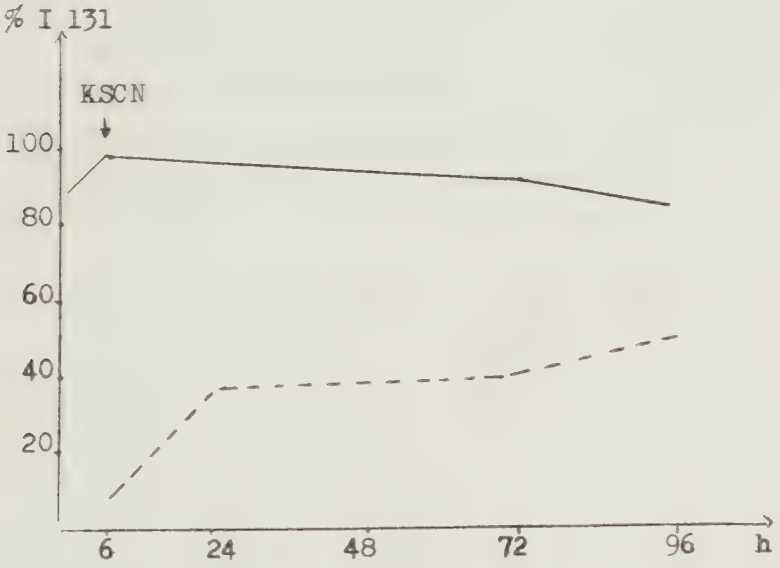
On peut en rapprocher le cas de VIGNALOU (152), où la captation restait basse trois ans après une lymphographie, sans étude isotopique faite antérieurement.

HYPOTHYROÏDIE A L'IODE

Exemple de phénomène de rebond après arrêt de l'iode.



Courbe de fixation thyroïdienne typique : hyperfixation précoce (70 % à la 2e h) suivie d'un angle de fuite.
Tracé obtenu 24 heures après l'arrêt complet de l'iode.
On ne détecte pas de PBI 131 (courbe en pointillé)



Tracé obtenu chez la même malade huit jours après arrêt de l'iode : phénomène de rebond, avec test au KSCN négatif à la 6e h. On détecte un PBI 131 (courbe en pointillé)

Extrait de RUBINSTEIN et OLINER (124)

Dans tous ces cas, lorsque la courbe de fixation était abaissée ou plate, les signes cliniques de myxoedème avaient disparu, parfois très rapidement et spontanément en deux semaines comme dans l'article de MORNEX (99). Dans notre observation n° 5, la courbe était aplatie six mois après arrêt de l'Amiodarone, le PBI étant encore haut à 20 µg %.

c) Retour à une courbe de fixation normale.

Le retour au type physiologique avec ascension lente dans les limites normales a été observé un à plusieurs mois après arrêt de la prise d'iode (21, 59, 95a, 107, 144, obs. n° 5). Chez notre malade n° 5, la fixation thyroïdienne était normale dix neuf mois après arrêt de l'Amiodarone, le PBI étant alors à 5,6 µg %.

3) Effets du Thiocyanate et du Perchlorate.

a) Chez le sujet euthyroïdien.

Depuis la découverte de goitres avec ou sans hypothyroïdie chez des sujets traités au long cours pour hypertension artérielle par le thiocyanate, de nombreux auteurs se sont attachés à étudier l'action de certains anions monovalents tels que le thiocyanate ou le perchlorate chez l'animal (151) et chez l'homme (137).

Ces produits d'une part inhibent la captation de l'iode par la thyroïde, et d'autre part déchargent l'iode minéral présent dans la glande, ce qui est particulièrement net lorsque celle-ci est inhibée par le propylthiouracile, substance bloquant l'hormonogénèse au stade de l'organification, ce qui entraine une accumulation considérable des iodures dans la thyroïde. On admet généralement que ces substances agissent par un mécanisme de compétition avec l'iode minéral (157b).

Chez le patient indemne de toute affection thyroïdienne, la baisse de la radioactivité cervicale ne dépasse pas 4 % de la quantité d'isotope fixé, après administration de 200 mg de perchlorate, et 10 % lorsque la dose est doublée (95b). Le test est positif lorsque la chute de la radioactivité est beaucoup plus importante, ce qui indique que la majeure partie de l'iode présent dans la thyroïde reste sous forme d'iodures, mais celà ne constitue pas en soi une preuve de l'inhibition de l'organification de l'iode minéral, comme le fait remarquer WOLFF (157c).

b) Dans le myxoedème à l'iode.

Une chute rapide et importante de la radioactivité thyroïdienne constitue la pierre angulaire du diagnostic (4, 8, 33, 38, 59, 61, 70, 99, 107, 108, 149). En raison de la faible fixation lors de l'administration de perchlorate ou de

thiocyanate, certains tests, bien que positifs, ne sont pas entièrement démonstratifs (36, 47, 93, 99, 108, 123, obs. n° 3). L'analyse des observations françaises montre qu'une nette cassure de la courbe de fixation thyroïdienne, après administration de perchlorate ou de thiocyanate de potassium, a été réalisée dix sept fois sur vingt et une. Chez cinq de nos six malades, 55 à 91 % de la radioactivité thyroïdienne au moment de l'administration de 400 mg de perchlorate (toujours égale ou supérieure à 20 % de la dose d'iode 132 ingérée) disparaissent en 50 mn à 4 heures (obs. n° 1 à 5);

La capacité de décharger les iodures peut parfois persister très longtemps après arrêt de l'ingestion d'iode, comme dans le cas de HAZARD (70), où trois mois et demi après interruption de l'Amiodarone, le test au perchlorate montrait une chute rapide du taux de fixation, de 16 % à 3,3 % en 3 h 15.

GUINET (59), a aussi pu préciser que le perchlorate exerçait une action inhibitrice prolongée sur la captation, une dizaine de jours étant nécéssaires pour que la courbe reprenne son aspect antérieur.

Dans un certain nombre de cas, le seul test de décharge d'iodures réalisé est négatif (33, 70, 86, 102, 124), ce qui peut s'expliquer de deux façons :

α) par une disparition du trouble de l'hormonogénèse lors de l'examen.

- au cours de la phase de rebond qui suit l'arrêt de l'ingestion d'iodures, l'administration de thiocyanate ou de perchlorate n'entraine aucune diminution de la radioactivité cervicale (33, 102, 108, 124), bien qu'une légère baisse puisse se voir (38). En effet, la thyroïde utilise au maximum l'iode minéral pour l'organifier, ce qui est prouvé par l'augmentation du taux plasmatique de PBI 131 (38, 95a, 102, 110, 124), alors que celui ci était quasi nul auparavant (110, 124). Chez trois de nos malades, un test au perchlorate a été réalisé alors qu'existait une courbe d'hyperfixation progressivement croissante. Il était chaque fois négatif, que ce soit d'emblée (obs. n° 6) ou après avoir été positif auparavant (obs. n° 1, 3). L'administration préalable de 500 μg d'iodure de potassium a été nécessaire dans un cas pour faire apparaître le trouble de l'hormonogénèse (obs. n° 6). D'autre part, la négativation d'un test à deux jours d'intervalle a pu être observée une fois (obs. n° 1), l'expulsion des iodures en excés ayant permis de libérer définitivement l'hormonogénèse.
- lorsque la guérison clinique est obtenue, que la courbe de fixation soit d'allure normale (59, 86, 107), ou encore basse (59, 70), le test au perchlorate de potassium est négatif. Notre observation n° 5 confirme ce point, mais il faut remarquer que chaque fois les tests ont été pratiqués sur des chiffres de fixation peu élevés.

CAS FRANCAIS D'HYPOTHYROIDIE A L'IODE

TEST DE DECHARGE D'IODURES

TESTS POSITIFS : 17 cas (Décharge de plus de 40 à 50 % après KSCN ou K Cl O4)

AUTEURS	Référence	Nombre de cas
VACHON & Coll.	149	1
DECOURT & Coll.	33	10
MORNEX & Coll.	99	1
GUINET & Coll.	59	1
MASSIN & Coll.	93	2*
HAZARD & Coll.	70	1
BACHELOT & Coll.	4	1
TOTAL		17

* dont 1 cas cité par ROSENTHAL (123)

TESTS NEGATIFS : 4 cas (Administration trop tardive)

AUTEURS	Temps de mesure de la fixation (h)	Fixation antérieure %	Réf.	Nombre de cas	Temps de mesure
DECOURT & Coll.	3 -6 - 24 - 48	54 - 69 - 67 - 61 6 semaines après arrêt traitement	33	1	6° h.
	3 - 6 - 24 - 48	55 - 53 - 40 - 30	33	1	2° j.
		29 - 23,5 - 9,2	33	1	24° h.
HAZARD & Coll.	2 - 6 - 24	10 - 10 - 19 11 mois après arrêt traitement	70	1	?
TOTAL				4	

β) par une administration trop tardive de l'anion monovalent (33).

Ces anions doivent être pris lorsque la fixation atteint son maximum. L'observation de MORNEX (99), est particulièrement démonstrative à cet égard, avec un premier test au thiocyanate négatif à la 72e h, la fixation étant à 18 %, et un deuxième test positif à la 30e mn quatorze jours plus tard, la captation étant à 25 % au moment de l'administration.

Enfin, l'injection de 500 mg d'iodure stable de potassium provoque une chute de la radioactivité thyroïdienne (99), l'iode marqué, fixé dans la glande, s'échangeant avec cet iodure de surcharge par dilution isotopique, ce qui prouve qu'il est aussi présent sous forme d'iodures (127).

4°) EXPLORATION DE LA FONCTION THYREOTROPE.

a) Dosage de la TSH

Chaque fois qu'elle a été mesurée, la TSH était élevée (4, 38, 59, 70, 86, 102). Chez chacune de nos malades, le dosage s'est fait par méthode radioimmunologique (112), le taux normal étant de 5,9 ± 1,52 µu/ml. Les valeurs trouvées se tenaient de 25 à 107 µu/ml.

L'administration d'iode minéral en excès s'accompagne d'une baisse de la thyroxinémie et d'une élévation de la TSH, et après interruption de l'ingestion d'iodures, on observe une remontée du taux de T4 tandis que la TSH revient dans les limites normales, comme celà a été bien mis en évidence par BRAVERMAN chez des sujets euthyroïdiens porteurs d'une thyroïdite chronique (18) ou traités pour une hyperthyroïdie ancienne (17), et devenus myxoedémateux après absorption de cinq gouttes d'iodure de potassium par jour pendant plusieurs semaines.

D'autre part, DUSSAULT (38) a pu mettre en évidence une hypersécrétion de T3 et l'on sait que sous l'influence de la TSH la T3 est sécrétée de façon préférentielle à la T4.

b) Test de Quérido.

Le test de stimulation thyroïdienne par la TSH exogène s'apprécie (117) soit sur l'augmentation du PBI, soit le plus souvent sur le rehaussement de la captation de l'iode radioactif.

Dans la plupart des cas de myxoedème à l'iode, la courbe de fixation n'est pas modifiée de façon significative (32, 33, 36, 38, 47, 59, 70, 77, 144), ce qui s'explique par le fait que la thyroïde est sous stimulation endogène la poussant au maximum de ses capacités (59). Il est parfois possible d'obtenir une réponse (36, 133), ce qui avait permis à SKAGGS (133) d'en déduire une action anti-TSH de l'iode.

CAS FRANCAIS D'HYPOTHYROIDIE A L'IODE

VALEUR DE LA T. S. H. (µu/ml)

VALEUR TSH	Référence	AUTEURS
86 100	70	HAZARD & Coll.
30,4	59	GUINET & Coll.
25 17	4	BACHELOT & Coll.

TEST DE QUERIDO

Temps de mesure (h)	Fixation avant TSH (%)	Fixation après TSH (%)	AUTEURS	Réf.	Protocole
3-6-24-48	7-5-3-1	négatif	DECOURT & Coll.	32	100 u/j/6j
?	?	négatif	DECOURT & Coll.	33	?
2-4-6	25- 19- 18,5	25- 21,5- 20	GUINET & Coll.	59	100 u/j/3j
2-6-24	16- 12- 8,5	13- 13- 8	HAZARD & Coll.	70	?

TEST DE WERNER

Temps de mesure (h)	Fixation avant T 3 (%)	Fixation après T 3 (%)	AUTEURS	Réf.	Protocole
2-4-6	25- 19- 18,5	3,5- 3 - 0	GUINET & Coll.	59	100 µgLT3/j/3j
2-6-24	10- 10- 19	7- 6- 3	HAZARD & Coll.	70	?

Le test de Quérido a été pratiqué chez deux de nos malades, en injectant cent unités Hey Laqueur de TSH par jour pendant trois jours. Il était négatif dans un cas (obs. n° 5) et positif dans l'autre (obs. n° 4). Dans ce dernier cas, l'amélioration clinique et biologique nette au moment de l'examen explique sans doute le rehaussement de la courbe de fixation. Il en est de même pour les deux cas positifs publiés dans la littérature, l'examen étant pratiqué deux et quatre semaines après arrêt de l'iode.

c) Test de Werner.

Chez le sujet euthyroïdien, le test de freination à la triiodothyronine exécuté sur une semaine, est positif, la fixation thyroïdienne étant inférieure à 20 % (155) avec 75 à 100 µg de LT3.

Dans le goitre à l'iode, les résultats sont variables, la freination pouvant être totale (34, 59, 61, 70, 154, obs. n° 5), partielle (41, 67), ou inexistante (8, 67, 86).

Une baisse partielle des pourcentages de fixation peut s'expliquer par une stimulation centrale importante nécessitant l'administration de triiodothyronine à des doses plus fortes et plus prolongées comme dans le cas de MURRAY (102).

Pour HARRISON (67), l'incapacité de la thyroïde à moduler la captation de l'iode en fonction de l'apport minéral plasmatique s'explique par l'autonomie sécrétoire de l'hypophyse ou de la thyroïde, mise en évidence par l'absence de freination sous T3. Ceci pose le problème des relations entre l'hyperthyroïdie et le goitre à l'iode (67, 102), d'autant plus qu'une hypothyroïdie a pu se voir après un traitement à l'iode pour maladie de Basedow (9, 62, 109, 116, 146), ou pour une autre affection chez d'anciens basedowiens (67, 70). Par ailleurs, l'évolution du goitre à l'iode s'est parfois faite vers l'hyperthyroïdie (8, 150). Il s'agit cependant de cas très particuliers.

5°) AUTRES EXAMENS A L'IODE RADIOACTIF.

a) Etude des compartiments iodés plasmatiques et urinaires.

1) Dans le plasma.

Chez le sujet euthyroïdien (31a, 128), l'évolution de la radioactivité plasmatique suit une baisse régulière avec après la 48e heure une remontée symptomatique d'une intégration de l'iode 131 dans une hormone thyroïdienne circulante nouvellement sécrétée dès la 3e heure. Cette remontée s'accompagne d'une baisse de l'index globulaire (le rapport de radioactivité hématie sur plasma est normalement inférieur à 0,60), car l'iode hormonal n'est pas fixé sur les globules rouges.

Par ailleurs, à partir des courbes de radioactivité plasmatique et thyroïdienne extrapolées au temps zéro, on peut connaître la valeur du compartiment thyroïdien des iodures, de l'ordre de l 0,05 litre (36).

Dans le myxoedème à l'iode, les données sont tout à fait différentes :

- Le rapport H/P reste constant (31a, 32), indiquant l'absence quasi complète d'iode hormonal radioactif dans le plasma, ce qui peut d'ailleurs être confirmé par la mesure du PBI 131 (110, 124) et la chromatographie des composés iodés plasmatiques (31a, 96).
- La radioactivité plasmatique présente une baisse rapide, continue, importante, sans ascension secondaire, ce que traduit la période biologique de l'iode 131 plasmatique qui est superposable à celle de l'iode 131 thyroïdien (31a, 33, 93, 96, 99, 107, 108, 110, 123). Tout se passe comme si les iodures étaient en échange libre entre la thyroïde et le plasma (127).
- Le volume thyroïdien des iodures est très augmenté, autour de vingt litres (31a, 108). Pour OPPENHEIMER (107), l'accroissement considérable du compartiment thyroïdien des iodures est très caractéristique du goitre à l'iode.
- Pour MASSIN (93), en cas d'absence complète d'organification des iodures (bloc complet), la décroissance de la radioactivité thyroïdienne est strictement parallèle à celle de la radioactivité plasmatique (93, 107, 108, 110, 123). Dans le cas contraire (bloc incomplet), la radioactivité thyroïdienne tardive est légèrement supérieure à celle qui aurait été observée si elle avait présenté la même pente que la radioactivité plasmatique (93, 99).
- Enfin, au cours du test au perchlorate, la chasse des iodures hors de la thyroïde se traduit par une brusque remontée de la radioactivité plasmatique (33, 107), objectivant ainsi l'accumulation de ceux ci dans la glande.

2) Dans les urines.

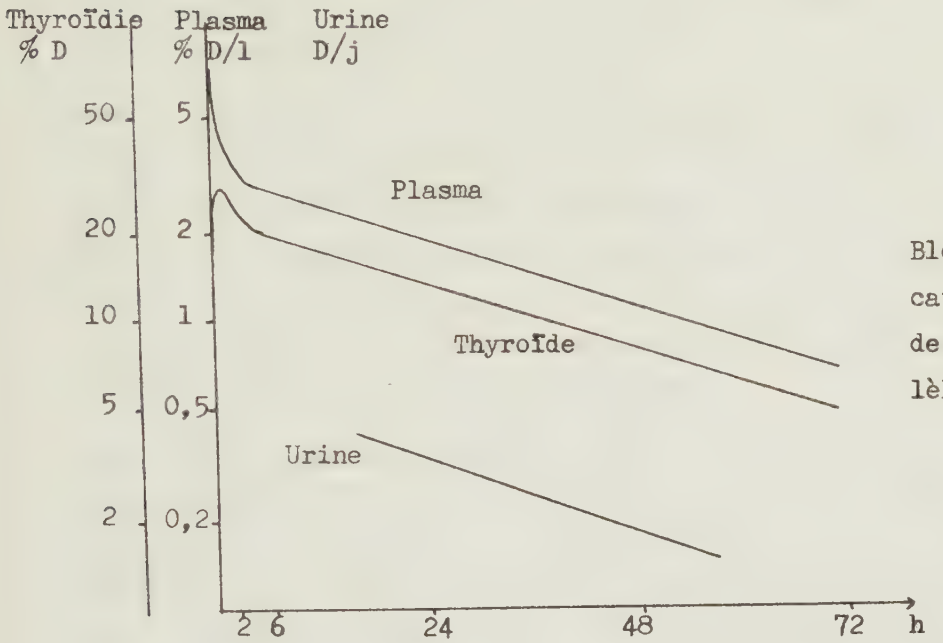
La courbe de l'excrétion urinaire du radioiode se montre régulièrement ascendante, linéaire. Les chiffres de demi-vie biologique de l'iode 131 dans les compartiments plasmatique et urinaire se superposent assez exactement (31a, 93, 110), ce qui tend à prouver que la décroissance de la radioactivité plasmatique est uniquement commandée par la fuite rénale, la clearance rénale à l'iode gardant la même valeur quelle que soit la concentration plasmatique en iodures (26).

L'analyse chromatographique des urines (96) montre que l'élimination se fait exclusivement sous forme d'iodures.

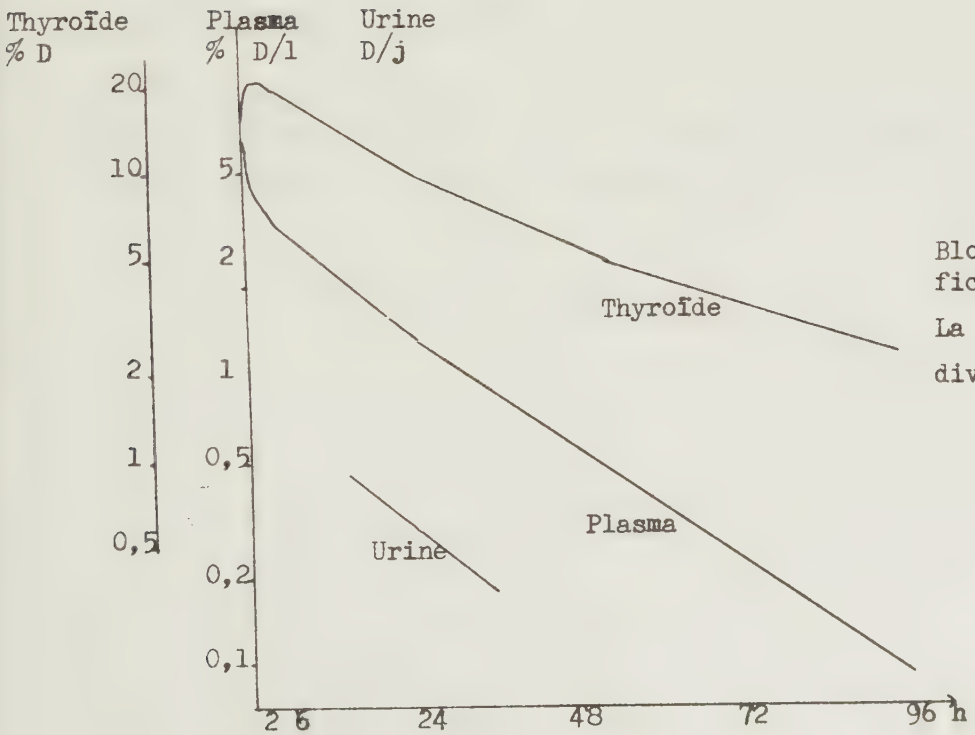
HYPOTHYROÏDIE A L'IODE

Bloc complet et incomplet de l'organification.

Extrait de MASSIN (93).



Bloc complet de l'organification : les trois courbes de décroissance sont parallèles.



Bloc incomplet de l'organification :

La courbe thyroïdienne tardive diverge.

b) Mesure de la captation absolue de l'iode par la thyroïde.

A partir de la mesure des radioactivités cervicale, plasmatique et urinaire et du dosage de l'iode stable urinaire, un certain nombre de paramètres peuvent être déterminés selon la méthode de WAYNE et coll. (154) : les clearances rénale (N = 26 ± 7 ml/mn) et thyroïdienne (N = 24 ± 9 ml/mn) de l'iode, l'iodurémie (N = 0,17 ± 0,07 µg %) et surtout la valeur de la captation absolue de l'iode stable par la thyroïde (N = 2,4 ± 1,3 µg/h).

Dans le myxoedème à l'iode, on peut constater une augmentation considérable de l'AIU, de l'ordre de plusieurs centaines de µg par heure, par élévation simultanée du PII et de la clearance thyroïdienne (4, 66, 67, 99), ou isolée du PII (59, 66, 67, 68), la clearance thyroïdienne étant alors normale (66, 67, 68) ou abaissée (59). La captation absolue de l'iode par la thyroïde a été déterminée chez quatre de nos malades (obs. n° 1, 3, 5, 6), elle était chaque fois élevée, les chiffres se tenant entre 17 et 192,2 µg/h.

Avec GUINET (59), on peut penser que la perturbation essentielle et l'incapacité de la thyroïde à assumer la correction du défaut de synthèse iodo-tyrosinique par un abaissement approprié de la clearance thyroïdienne à l'iode. En effet, cette dernière a été trouvée augmentée (4, 66, 67, 77, 99, 108, 110), normale (66, 67, 68) ou abaissée modérément (36, 59) pour des taux d'iodurémie qui auraient dû normalement la saturer, et ceci sans hypersécrétion de TSH. Cependant dans les trois cas publiés par BURROWS (23), la courbe de fixation était plate, avec une clearance thyroïdienne quasi nulle.

c) La cartographie thyroïdienne.

La scintigraphie dessine l'hyperplasie thyroïdienne, avec un aspect d'imprégnation diffuse et homogène. Elle peut confirmer l'absence de goitre. Des anomalies morphologiques sont parfois constatées (70).

E V O L U T I O N

1°) EVOLUTION SPONTANEE.

La véritable preuve de la responsabilité de la surcharge iodée dans la constitution de l'hypothyroïdie et du goitre, lorsqu'il existe, peut être apportée de trois manières différentes :

- Lorsqu'un bilan thyroïdien a été pratiqué avant l'introduction d'une thérapeutique iodée, prescrite pour la première fois, celui ci est normal. C'est le cas de l'observation n° 3 rapportée par BURROWS (23), avec le bilan initial suivant : métabolisme de base - 8 %, cholestérol 2 g/l, PBI 4,8 µg %, clearance thyroïdienne 26,4 ml/mn, fixation à la 24e h = 50,5 %. Après dix neuf mois d'un traitement par l'iodure de potassium il existait une hypothyroïdie avec goitre, le bilan thyroïdien étant fort différent : métabolisme de base - 27 %, cholestérol 3,6 g/l, PBI 85 µg %, clearance thyroïdienne 0,9 ml/mn, fixation à la 24e h = 4,8 %.

- On assiste à une rétrocession spontanée et complète des manifestations thyroïdiennes après suppression du médicament iodé (8, 9, 21, 23, 25, 33, 38, 47, 50, 59, 67, 68, 70, 76, 86, 95a, 99, 102, 104, 107, 110, 123, 124, 143) dans des délais plus ou moins longs allant de quelques semaines à quelques mois. Il en est ainsi dans quatre de nos six observations (obs n° 2, 4, 5, 6), l'euthyroïdie biologique et clinique étant constatée au bout d'un mois et demi à six mois. Le goitre est souvent plus long à disparaitre que les signes d'hypothyroïdie (65, 83, obs. n° 6).

- Lorsqu'on réadministre le médicament responsable, les troubles thyroïdiens qui avaient disparu réapparaissent (23, 47, 104, 108, 110, 144). L'observation la plus typique à cet égard est celle de NIXON (104), le malade ayant fait en cinq ans quatre épisodes de goitre avec hypothyroïdie, chaque rechute évoluant spontanément vers la guérison avec l'arrêt de l'iode, et réapparaissant avec la reprise de la thérapeutique iodée. C'est ainsi qu'il faut interpréter la rechute survenue au cours de l'évolution chez notre malade n° 3, celle ci ayant reconnu ne pas avoir suivi les conseils qui lui avaient été donnés de cesser l'ingestion d'iode.

D'autre part, diverses complications peuvent émailler l'évolution spontanée habituelle du myxoedème à l'iode :

- La réaction de rebond qui suit l'arrêt de l'ingestion d'iode peut aller jusqu'à l'hyperthyroïdie biologique et même clinique (8, 23, 149), ce qui peut entrainer une aggravation de l'état cardiorespiratoire ayant nécessité l'institution d'une iodothérapie au long cours. Chez une de nos malades (obs. n° 2), un mois et demi après l'épisode initial de myxoedème, une hyperthyroïdie purement biologique était notée, avec T4 = 17,9 µg %, T3 = 34,4 %, ITL = 13,3.

- Une rechute peut se voir (36, 59, obs. n° 5) sans que l'on puisse pour autant incriminer une reprise de l'iode. Elle peut révéler une affection thyroïdienne sous jacente (4) que la surcharge iodée initiale n'avait fait que décompenser.

2°) EVOLUTION SOUS TRAITEMENT.

a) Thérapeutique hormonale substitutive.

Un traitement par les extraits thyroïdiens, la thyroxine, la triodothyronine est très souvent instituée (8, 9, 21, 24, 33, 35, 36, 47, 77, 83, 108, 110, 120, 123, 133, 148), elle a pour but de corriger le déficit hormonal et de freiner la TSH endogène, hâtant ainsi la rétrocession de signes parfois alarmants comme une dyspnée laryngée (31a) ou palliant à la persistance de la surcharge iodée (5, 23, 31, 32, 33, 46, 47, 84, 96, 110, 119b, 143, 149, 152). Le fait que le goitre diminue de volume après administration de T3 ou de T4 est suggestif du fait que celui ci est secondaire à un excès de TSH.

La guérison est de règle, sauf dans le cas de HYDOVITZ (77), l'amélioration incomplète et la rechute à l'arrêt du traitement hormonal pouvant faire suspecter une thyroïdite sous-jacente non diagnostiquée (110).

Comme le fait remarquer MORNEX (98), aucune confusion ne peut être faite entre l'effet de l'hormonothérapie et celui de l'arrêt de la thérapeutique iodée responsable, puisque dans tous les cas où il était impossible de retirer la source d'iode (lipiodol intramusculaire par exemple), le traitement aboutit aussi à un résultat positif. Il faut aussi souligner que malgré l'existence de dépôts intrafessiers de lipiodol importants au moment de l'interruption du traitement thyroïdien, aucune rechute ne survient (31a).

b) La chirurgie.

Le recours à la chirurgie a parfois été nécessaire (4, 9, 49, 148), lorsque le goitre est volumineux (4), nodulaire (148), ou que le diagnostic de thyroïdite a été porté par erreur (49).

CAS FRANCAIS D'HYPOTHYROIDIE A L'IODE

EVOLUTION

1° sous traitement : 27 cas

AUTEURS	Réf.	TRAITEMENT	AMELIORATION	GUERISON
LECHELLE ET TROISIER	84	Extrait thyroidien	1 mois	6 mois
BAREAU (2 cas)	5	Extrait thyroidien Thyroidien	15 jours +	2 mois non précisé
RAVAULT & Coll.	120	Thyroxine	+	+
DECOURT & Coll.	31	Triodothyronine Thyroxine	15 jours 15 jours	8 mois 8 mois
MORNEX & Coll.	96	Thyroxine		1 mois
LAROCHE ET HIRSCH	83	Extrait thyroidien	+	+
DECOURT & Coll.	32	Extrait thyroidien		+
VACHON & Coll.	149	Thyroxine	1 mois	5 mois ½
VIGNALOU & Coll.	152	Thyroglobuline	1 mois	4 mois
DECOURT & Coll. (15 cas)	33	Thyroxine et/ou Triiodothyronine	+	+
ROSENTHAL & Coll.	123	Trithyrone		6 mois
BACHELOT & Coll.	4	Thyroïdectomie Thyroxine	+	+

2° spontanée : 7 cas

AUTEURS	Référence	AMELIORATION	GUERISON
DECOURT & Coll.	33	+	+
GUINET & COll.	59	1 mois ½ rechute 2 mois	6 mois
MORNEX & Coll.	99	10 jours	2 mois
ROSENTHAL & Coll.	123		4 mois
HAZARD & Coll.	70	3 mois > 11 mois	> 5 mois +
BACHELOT & Coll.	4	+	quelques mois

3° précisions insuffisantes : 4 cas

- DECOURT & Coll. (33) : 1 cas
- MASSIN & Coll. (93) : 3 cas

OBSERVATIONS

1°) OBSERVATION N° 1 F 15436, Madame DAC... Josiane.

RESUME : Femme de 37 ans, asthmatique, traitée depuis plus de 10 ans par l'iode, et ayant présenté une ichthyose. Apparition d'un goitre volumineux de 200 g. sans signes cliniques d'hypothyroïdie. Bilan thyroïdien initial : cholestérol 2,25 g/l, réflexogramme 360 ms, iodémie totale 39,8 µg %, PBI 9,4 µg %, T4 1,8 µg %, T3 115,3 %. Fixation en Iode 131 : 25 % 2e h, 18 % 24e h. Test au perchlorate positif. Amélioration très nette 3 semaines après arrêt de l'iode, mais nécessité d'une thyroïdectomie ultérieure en raison de la persistance du goitre.

Madame DAC... Josiane, âgée de 37 ans, est adressée le 5 mai 1972 à la Clinique Endocrinologique pour bilan complémentaire d'une hypothyroïdie à l'iode.

Asthmatique depuis l'âge de quatre ans, cette malade est traitée depuis plus de dix ans par : CALMASTHMINE* six comprimés par jour (chaque comprimé contenant 400 mg d'antipyrine, et 10 mg d'albumine iodée à 5 %) et KIADONE* à une posologie variable (chaque comprimé contenant 50 mg d'iodure de potassium).
A l'interrogatoire, on retient une ichthyose, traitée à la Bourboule. Il n'y a pas d'antécédents thyroïdiens personnels ou familiaux.

C'est au cours de l'année 1970, que la malade note l'apparition d'un goitre. En raison de troubles respiratoires importants entrainés par l'augmentation brutale du volume de celui ci, elle est hospitalisée le 24 avril 1972 au CHR de Grenoble dans le Service du Professeur MULLER, où un premier bilan est pratiqué.

- Le goitre est évalué à 200 g environ, il est non vasculaire, et la radiographie montre une compression de la trachée. Le pouls est régulier à 92. Le poids est à 47 kg pour 1m 60. Surtout, l'examen clinique et l'interrogatoire ne permettent pas de retrouver de signes patents de myxoedème.

- Le laboratoire donne les résultats suivants :
  - Cholestérol à 2,25 g/l, réflexogramme à 360 ms.
  - Iodémie totale à 39,8 µg %, PBI à 9,4 µg %, PII à 30,4 µg %.
  - Test T3 (indice Goolden) 115,3 %, T4 à 1,8 µg %.
  - Chromatographie plasmatique : iodures 89 %, iode protéique non hormonal 3 %, iode hormonal 8 %.

- Une étude cinétique de l'iode radioactif 131 est malgré tout réalisée :
  - Fixation thyroïdienne : 2e h = 25 %, 6e h = 28 %, 24e h = 18 %, 48e h = 8 %.
  - Index H/P à la 24e h = 0,64.
  - La cartographie montre un goitre diffus homogène.

Le diagnostic d'hypothyroïdie à l'iode est évoqué devant la constatation d'une baisse de l'hormonémie avec PBI saturé et s'accompagnant d'une conservation de la fixation thyroïdienne de l'iode radioactif avec maximum précoce suivi d'une décroissance rapide.

La malade est ensuite adressée dans le Service du Professeur GUINET afin de poursuivre les investigations paracliniques.

- Le bilan radiographique montre seulement une compression et un déviation de la trachée. L'ECG est normal, il existe une anémie modérée à 4020000.

- L'hypothyroïdie biologique a pratiquement disparu :
  - Cholestérol à 2,15 g/l, réflexogramme à 280 ms.
  - Test T3 (triosorb) à 28,6 %, T4 (tétrasorb) à 4,9 µg %, ITL à 3.

- La saturation iodée est en voie de normalisation :
  - Iodémie totale à 16 µg %, PBI à 8,4 µg %, PII à 7,6 µg %.
  - Les ioduries sont élevées et rapidement dégressives :

le 5 mai : 3500 µg/j	le 8 mai : 3840 µg/j
le 6 mai : 4740 µg/j	le 9 mai : 2110 µg/j
le 7 mai : 3610 µg/j	le 10 mai : 2100 µg/j

- Parmi les trois tests au perchlorate réalisés, seul le premier s'avère positif, cassant la courbe de fixation :
  - Le 8 mai : 1^{e} h = 21,4 %, 2h 30 = 38,9 %, puis 400 mg de Kcl04 ⟶ 6^{e} h = 17,5 %, 24^{e} h = 27 %.
  - le 10 mai : 1^{e} h = 20,7 %, 2h 30 = 39,5 %, puis 400 mg de Kcl04 ⟶ 6^{e} h = 43 %.
  - le 12 mai : 1^{e} h = 21,5 %, 2h 30 = 39,8 %, puis 400 mg de Kcl04 ⟶ 6^{e} h = 43 %.

- La mesure de la captation absolue de l'iode stable par la thyroïde donne des chiffres très élevés :
  - le 8 mai : clearance thyroïdienne de l'iode = 72,9 ml/mn, clearance rénale de l'iode = 29,1 ml/mn, PII = 4,4 µg %, AIU = 192,2 µg/h.
  - le 10 mai : clearance thyroïdienne de l'iode = 72,3 ml/mn, clearance rénale de l'iode = 43 ml/mn, PII = 1,7 µg %, AIU = 73,6 µg/h.

- La recherche d'anticorps antithyroïdiens est négative.

- La TSH, dosée chaque jour par méthode radioimmunologique, amorce un retour dans les limites normales :

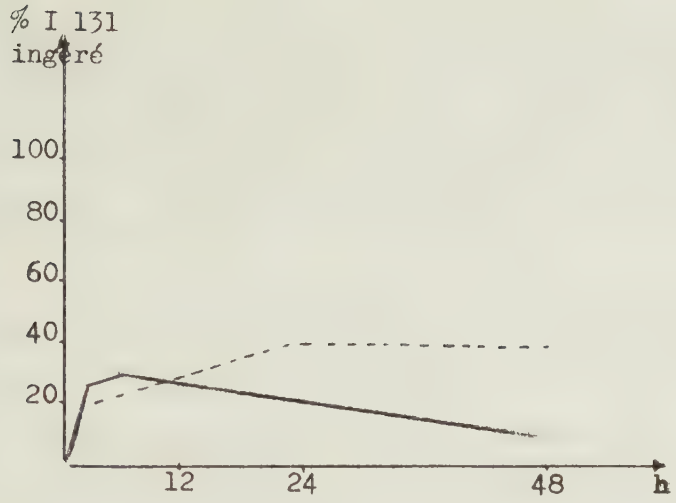
le 5 mai : 25 µu/ml	le 10 mai : 16 µu/ml
le 8 mai : 18 µu/ml	le 12 mai : 13 µu/ml
le 9 mai : 18 µu/ml	le 13 mai : 12 µu/ml

L'évolution clinique a été caractérisée par une rétrocession très nette du volume du goitre sous l'influence du perchlorate. La malade est sortie sans traitement à visée thyroïdienne le 13 mai 1972 du Service, et n'a pas été revue depuis, mais l'on sait qu'en raison de la persistance de troubles respiratoires, elle a été soumise à un traitement thyroxinique, puis thyroïdectomisée.

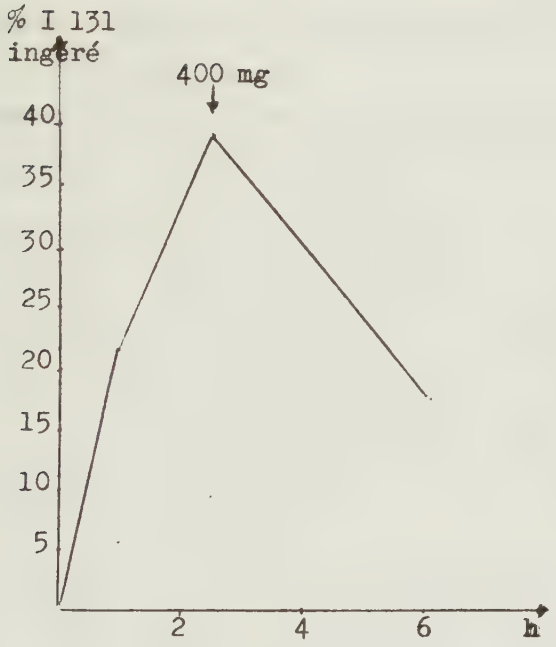
Analyse de cette observation :

- Les caractères habituels du goitre à l'iode sont retrouvés :
  - Captation thyroïdienne conservée malgré la saturation iodée, à maximum précoce, et suivie d'une excrétion rapide de l'iode 131 hors de la glande.
  - Test au perchlorate positif, l'administration de 400 mg faisant chuter la radioactivité thyroïdienne de 55 % en 3h 30.
  - Valeurs élevées de la TSH, rendant compte du goitre.
  - Captation absolue de l'iode stable par la thyroïde considérablement majorée, par augmentation simultanée de la clearance thyroïdienne de l'iode et de l'iodurémie. On remarquera que l'AIU décroit par diminution isolée du PII dans un premier temps, la clearance rénale de l'iode restant encore au même taux.
- Cette observation présente certaines particularités :
  - L'existence d'une ichthyose ancienne, la plus grande fréquence du goitre à l'iode chez les sujets ayant présenté cette affection dermatologique ayant été soulignée par certains auteurs (61).
  - L'absorption d'antipyrine, à raison de 2,4 g/j, cette molécule ayant une activité antithyroïdienne propre, comme cela a été démontré dans certains travaux (112).
  - L'absence de signes cliniques d'hypothyroïdie en dépit d'un goitre volumineux, éventualité rare.
  - L'augmentation brutale du volume du goitre, ainsi que la nécessité d'une thyroïdectomie du fait de la rétrocession incomplète de celui-ci malgré un traitement à la thyroxine, peuvent faire suspecter une complication locale de type hématocèle, mais on n'a malheureusement pas la notion d'un examen histologique de la pièce opératoire.
  - La négativation rapide du test au perchlorate à deux jours d'intervalle, ce que l'on peut interpréter comme étant la réalisation de la libération de l'hormonogénèse, 400 mg ayant chassé hors de la glande juste assez d'iode minéral pour que l'organification puisse à nouveau se faire.

OBSERVATION N° 1



Courbe de fixation thyroïdienne typique du 26 avril 1972.
En pointillé : courbe normale.



Test au perchlorate du 8 mai 1972 positif (- 55 %).

2°) OBSERVATION N° 2 F 16173, Madame BER... Marie-Louise.

RESUME : Femme de 62 ans, asthmatique traitée par l'iode depuis plusieurs années, et ayant subi une néphrectomie, ainsi qu'une thyroïdectomie pour goitre. Une UIV a été pratiquée peu avant l'entrée dans le Service. Bilan thyroïdien initial : cholestérol à 2,95 g/l, réflexogramme à 460 ms, iodémie totale à 250 µg %, PBI à 11,6 µg %, PII à 238,4 µg %, T3 à 17,2 %, T4 à 1,4 µg %, ITL à 0,5. Fixation en iode 132 : 2e h = 18 %, 4e h = 19 %, 6e h = 18 %. L'administration de 400 mg de KclO4 casse la courbe de fixation. Evolution spontanée vers l'euthyroïdie clinique et biologique 5 semaines après cessation de la prise d'iode.

Madame BER... Marie-Louise, âgée de 62 ans, est adressée à la Clinique Endocrinologique le 26 juillet 1972 pour suspicion d'hypothyroïdie.

Cette personne est traitée depuis l'enfance pour asthme avec de nombreuses médications, en particulier du sirop LOBELYNE* (contenant 25 mg d'iodure de sodium par gramme), à la dose d'une cueillerée à soupe au moment des crises, et ceci pendant plusieurs années.
Parmi les antécédents chirurgicaux, on retient une néphrectomie gauche en 1948, ainsi qu'une thyroïdectomie bilatérale subtotale en 1952 pour goitre dont la nature exacte n'a pu être précisée.
En raison de l'état rénal, des UIV périodiques de contrôle sont effectuées, dont une peu avant l'hospitalisation dans le Service.

L'apparition des premiers symptômes remonte à 1970 environ, aux dires de la malade. A l'entrée, le tableau est évocateur d'une hypothyroïdie, l'interrogatoire retrouvant une frilosité, une hypoacousie, une asthénie, des crampes musculaires, et l'examen clinique objectivant une bouffisure du visage, une pâleur, des troubles des phanères, une raucité de la voix. Le corps thyroïde résiduel est palpable sans plus. Le pouls est régulier à 60, il existe une nette surcharge pondérale avec 72 kg pour 1m 54, mais la prise de poids ne peut être précisée.

Le premier bilan pratiqué donne les résultats suivants :

- Les radiographies cervicale et thoracique sont normales. Il n'y a pas d'altérations de l'ECG. La NFS révèle une anémie à 3920000.
- Cholestérol à 2,95 g/l, réflexogramme à 460 ms.
- Test T3 (triosorb) à 17,2 %, T4 (tétrasorb) à 1,4 µg %, ITL à 0,5.
- Iodémie totale à 250 µg %, PBI à 11,6 µg %, PII à 238,4 µg %.
- La recherche d'anticorps antithyroïdiens est positive pour les anticorps anticolloïde, à 1/400, et négative pour les anticorps antimicrosome.
- Etude isotopique à l'iode 132 :
  - Fixation thyroïdienne : 2e h = 18 %, 4e h = 19 %, 6e h = 18 %.
  - Cartographie thyroïdienne : imprégnation homogène;

L'hypothyroïdie biologique est caractérisée par une hypercholestérolémie modérée, un allongement du réflexogramme achilléen, une baisse de T3, T4, et de l'ITL. Malgré la saturation iodée importante, dant témoignent les chiffres élevés d'iodémie, la captation thyroïdienne de l'iode radioactif est subnormale basse en plateau. Un myxoedème à l'iode est alors évoqué, faisant pratiquer d'autres examens :

- Les ioduries sont très élevées, et chutent très rapidement :
  le 29 juillet : 13800 µg/j le 31 juillet : 2490 µg/j
  le 30 juillet : 8160 µg/j
- Le test au perchlorate provoque une décharge d'iodures :
  1h = 24 %, 1h 50 = 32,5 %, puis 400 mg de KclO4 ⟶ 2h 10 = 27,7 %
  2h 20 = 22,5 %, 2h 30 = 19 %, 3h 20 = 10 %.
- La TSH endogène est augmentée à 97 µu/ml.

La malade sort du Service début août, sans traitement. Elle est revue en consultation un mois plus tard, le 4 septembre 1972, où l'on constate une amélioration clinique nette, que vient confirmer le bilan biologique :

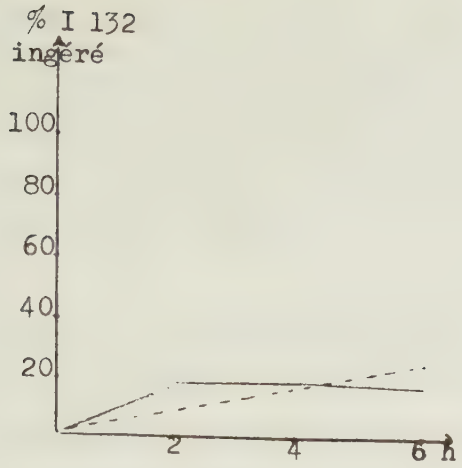
- Cholestérol à 2,45 g/l.
- PBI à 9,9 µg %, T3 à 25,9 %, T4 à 9,3 µg %, ITL à 5,2.

Deux mois plus tard, l'euthyroïdie clinique et biologique persiste.

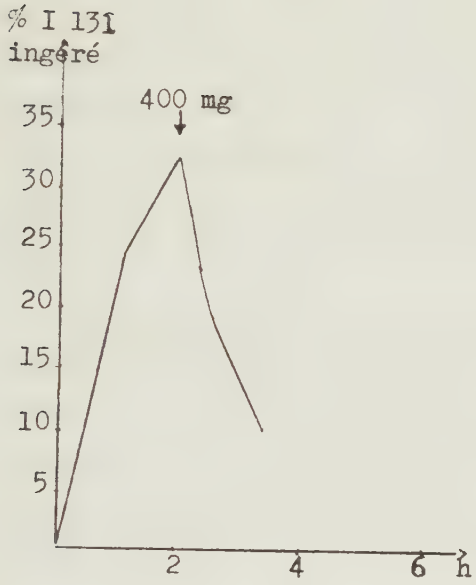
ANALYSE de cette observation :

- La susceptibilité particulière au myxoedème à l'iode des sujets thyroïdectomisés et soumis à un traitement iodé prolongé, démontrée par certains auteurs (17), est confirmée par cette observation;
- La fixation thyroïdienne de l'iode 132, subnormale basse en plateau, permet d'évoquer le diagnostic compte tenu de la saturation iodée importante. La dilution isotopique permet sans doute d'expliquer cet aspect, l'iodurémie étant à 238,4 µg %. Il n'y a pas d'amorce d'angle de fuite, mais la mesure de la radioactivité thyroïdienne est réalisée sur six heures seulement.
- L'administration de 400 mg de perchlorate de potassium, en faisant chuter la radioactivité cervicale de 69 % en 1h 30, affirme le trouble de l'hormonogénèse.
- Comme celà a déjà été noté (129), lorsque la saturation iodée est liée à l'ingestion d'iodures, le PBI est à peine augmenté alors que le PII est à un taux très élevé. Dans ce cas précis, le PII est à 238,4 µg % et le PBI à 11,6 µg %. L'augmentation modérée du PBI s'explique sans doute par un certain degré d'adsorption des iodures sur le précipité protéique.
- L'existence d'anticorps antithyroïdiens doit s'interpréter en fonction de la thyroïdectomie antérieure.

OBSERVATION N° 2



Courbe de fixation thyroïdienne initiale du 27 juillet 1972.
en pointillé : courbe normale.



Test au perchlorate du 1er août 1972 positif (-69 %).

3°) OBSERVATION N° 3 F 15914, Madame TOR..... Virginie.

RESUME : Femme de 48 ans, traitée depuis plus de 20 ans par l'iode, ayant subi une lobectomie pour tuberculose pulmonaire, compliquée d'une fistule bronchique explorée par un lipiodol intrabronchique. Installation progressive d'un tableau d'hypothyroïdie avec goitre. Bilan thyroïdien initial : cholestérol 3,55 g/l, réflexogramme 600 ms, test T3 22,7 %, T4 2,2 µg %, PBI 770 µg %. Fixation en iode 132 : 8 % à la 2e h, 4 % à la 6e h. Le test au perchlorate est positif. L'évolution spontanée se fait vers la guérison, entrecoupée d'une rechute en relation avec la reprise de la thérapeutique iodée.

Madame TOR..... Virginie, âgée de 48 ans, est adressée le 3 mai 1972 à la Clinique Endocrinologique, avec le diagnostic d'hypothyroïdie.

Asthmatique, cette personne est traitée depuis l'âge de 26 ans par un sirop contenant 150 mg d'iodure de potassium par cueillerée à café, l'ASTHMASEDINE*, à raison de deux à quatre cueillérées par jour, et ceci jusqu'à l'entrée dans le Service. Par ailleurs, elle a reçu en février 1972 une série de vingt injections intramusculaires de VISCERALGINE (iodure de thiényl-éthyl-morpholyl-carbinol) pour des arthralgies.
Parmi les antécédents chirurgicaux, on retient une lobectomie supérieure droite pour tuberculose pulmonaire en 1952, compliquée d'une fistule bronchique explorée en 1970 par une bronchographie lipiodolée.

L'installation des troubles s'est faite progressivement à partir de 1970, et à l'entrée dans le Service le 3 mai 1970, le tableau de myxoedème est typique, avec bouffisure du visage, prise de poids de 8 kg en deux ans, teint jaunâtre, extrémités froides et sèches, somnolence, tendance dépressive, asthénie physique, voix rauque, hypoacousie, frilosité, crampes musculaires. Un goitre est présent, non vasculaire, évalué à 40 g environ. Le pouls est à 80, le poids à 71 kg pour 1m 60.

Les premiers examens paracliniques donnent les résultats suivants :

- L'hypothyroïdie biologique est très marquée :
  - Cholestérol à 3,55 g/l, réflexogramme à 600 ms.
  - Test T3 (triosorb) à 22,7 %, T4 (tétrasorb) à 2,2 µg %, ITL à 1.
  - anémie modérée à 4020000.
- Il en est de même pour la saturation iodée :
  - PBI contaminé à 770 µg %;
  - Ioduries élevées et très rapidement dégressives :

le 6 mai : 241,8 mg/j	le 14 mai : 240 µg/j
le 7 mai : 128,8 mg/j	le 16 mai : 310 µg/j
le 10 mai : 2 mg/j	le 17 mai : 340 µg/j
le 11 mai : 880 µg/j	le 19 mai : 510 µg/j
le 13 mai : 200 µg/j	

- Une étude à l'iode 132 est réalisée :
  - Cartographie : imprégnation homogène du corps thyroïde.
  - Fixation : 2e h = 8 %, 4e h = 4 %, 6e h = 4 %.
  - Test au perchlorate positif : 10 mn = 20 %, puis 200 mg de Kcl04 ⟶ 30 mn = 8,4 %, 1h = 4 %, 1h 30 = 4,6 %, 5h 45 = 12,4 %, puis 100 mg de Kcl04 ⟶ 6h 05 = 13 %.
    Ce test ainsi réalisé montre que 200 mg de perchlorate ont été suffisants pour décharger les iodures en excès dans la thyroïde, mais ceci ne prouve pas que l'iode restant est sous forme organique.
- La recherche d'anticorps antithyroïdiens est négative.
- La TSH est très augmentée à 70 µu/ml.

Le diagnostic de myxoedème à l'iode s'impose, confirmé par l'amélioration des troubles quinze jours après l'arrêt de l'ingestion d'iode :

- Cholestérol à 2,10 g/l, réflexogramme à 520 ms.
- PBI à 21,4 µg %.
- Test T3 (triosorb) à 23,7 %, T4 (tétrasorb) à 5,9 µg %, ITL à 3.
- TSH à 13 µu/ml.
- Fixation en hausse : 2e h = 42 %, 4e h = 59 %, 6e h = 64 %.
- Test au perchlorate négatif : 1h = 18 %, 2h 30 = 30 %, puis 400 mg de Kcl04 ⟶ 3h = 28 %.
- La captation absolue de l'iode stable par la thyroïde est augmentée à 17 µg/h, par élévation du PII à 0,79 µg %, alors que la clearance thyroïdienne de l'iode est normale à 36 ml/mn, ainsi que la clearance rénale de l'iode à 31,5 ml/mn.

La malade sort du Service sans traitement.
Elle est revue en consultation le 5 juin 1972, et l'on constate une amélioration nette :

- Les signes cliniques de myxoedème ont régressé, la frilosité a disparu, ainsi que l'apathie.
- Le bilan biologique est sub-normal :
  - Cholestérolémie à 1,85 g/l.
  - Le réflexogramme reste curieusement très allongé, et peut être existe-t-il une cause extrathyroïdienne surajoutée. Il est à 560 ms.
  - PBI à 30 µg %.
  - Test T3 (triosorb) à 27,9 %, T4 (tétrasorb) à 12,7 µg %, ITL à 7,7;
  - TSH inférieure à 2 µu/ml.
- La fixation thyroïdienne de l'iode radioactif n'a pas été étudiée.

L'évolution ultérieure est intéressante, car elle est émaillée d'une rechute en relation avec la reprise non spontanément avouée de la thérapeutique iodée, la malade ayant voulu vérifier par elle même l'origine iatrogène de ses troubles.

- La rechute est d'abord uniquement biologique, le 18 septembre 1972 :
  - Cholestérol à 3,35 g/l, réflexogramme à 560 ms.
  - PBI à 12,2 µg %.
  - Test T3 (triosorb) à 20,2 %, T4 (tétrasorb) à 2,4 µg %, ITL à 1.
  - TSH à 31 µu/ml.
- Puis semble-t-il uniquement clinique, le 8 mars 1973 :
  - La malade a grossi de 4 kg en six mois, son visage est à nouveau infiltré.
  - Mais le bilan biologique est normal :
    - Cholestérol à 2,50 g/l, réflexogramme 520 ms.
    - Iodémie totale 13,2 µg %, PBI à 10,8 µg %, PII à 2,4 µg %.
    - Test T3 à 21 % (triosorb), T4 à 10,7 µg % (tétrasorb), ITL à 4,9.
    - TSH à 3 µu/ml.
- Une brève hospitalisation permet de compléter le bilan le 13 mars 1973 :
  - Fixation à l'iode 132 : 9 % aux 2e et 4e h, 13 % à la 6e h.
  - Le test au perchlorate est positif : 1h = 5 %, 2h = 7 %, puis 400 mg de KclO4 ⟶ 2h 10 = 3 %, 2h 30 = 2 %.
  - Les ioduries sont élevées : le 16 mars : 790 µg/j. le 17 mars : 1480 µg/j.
- La malade repart du Service avec comme traitement 100 mg de perchlorate de potassium par jour pendant cinq jours. Revue à l'issue, l'amélioration clinique est sensible, mais le bilan biologique n'a pas été pratiqué.

Lors de la consultation du 13 décembre 1973, la guérison clinique et biologique est acquise :

- Cholestérol à 2,60 g/l, réflexogramme à 380 ms.
- PBI à 12,2 µg %;
- Test T3 (triosorb) à 23,8 %, T4 (tétrasorb) à 13,3 µg %, ITL à 6,9.

ANALYSE de cette observation :

- L'origine de ce myxoedème semble pouvoir relever à la fois d'un examen avec un produit de contraste et d'une thérapeutique iodée.
  - En effet, deux années après la réalisation d'un lipiodol intrabronchique des traces de produit opaque sont encore visibles sur le cliché radiographique à la base du poumon droit. La résorption lente du lipiodol entretient sans doute une élévation modérée du PBI à un taux constant.

- Mais l'évolution prouve que la bronchographie n'a pu à elle seule être à l'origine du myxoedème. La désaturation très rapide appréciée sur le PBI et les ioduries permet d'affirmer que c'est en fait l'iodure de potassium qui est responsable du trouble de l'hormonogénèse.
- D'autre part la malade avait reçu des injections intramusculaires d'un produit sulfo-iodé, mais aucune radiographie du bassin n'a été faite permettant de vérifier la persistance éventuelle d'iode.

- La rapidité de la désaturation lorsque les iodures sont responsables des troubles est intéressante à noter : dans le sang, le PBI passe de 770 µg % à 21,4 µg % en six semaines, et dans les urines, l'iode minéral passe de 241,8 mg/j à 510 µg/j en deux semaines.

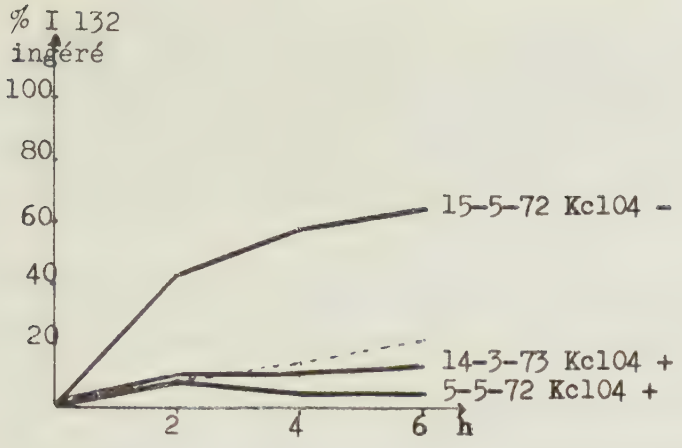
- La courbe de fixation thyroïdienne est basse avec un pourcentage à la 6e h. inférieur à celui de la 2e h., et cette absence d'hyperfixation peut s'interpréter en fonction de l'iodurémie très élevée, ce que laisse supposer le PBI à 770 µg %.

- Une réaction hyperthyroïdienne authentique a été observée dans les six semaines qui ont suivi l'arrêt de l'ingestion d'iodure de potassium, alors que d'habitude une simple réaction pseudo-hyperthyroïdienne a lieu.

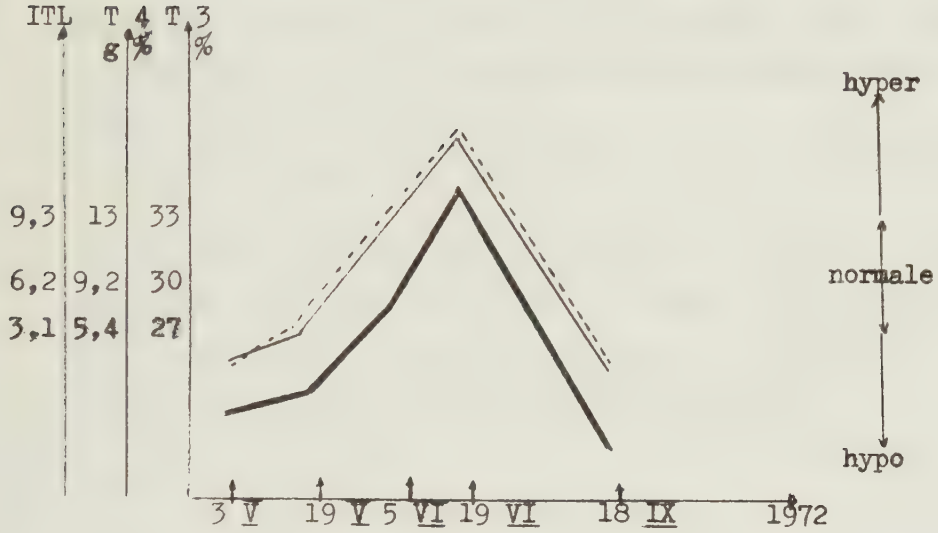
  - La courbe de fixation du 15 mai 1972 est régulièrement ascendante, atteignant 64 % à la 6e h, et elle n'est plus modifiée par l'administration de 400 mg de perchlorate.
  - Le bilan biologique du 19 juin 1972 est d'hyperthyroïdie :
    - Le cholestérol est à son taux le plus bas : 1,85 g/l
    - De même le réflexogramme, à 420 ms (ce qui dans l'absolu est évidemment dans la zone d'hypothyroïdie).
    - Le test T3 est à 34,4 %, la thyroxinémie à 17,9 µg %, l'ITL à 13,3.

- Une rechute est venue compliquer l'évolution rapidement favorable de ce myxoedème à l'iode. La malade ayant reconnu avoir repris son sirop iodé, certains résultats de laboratoire discordants par rapport à l'évolution générale de la désaturation iodée, s'expliquaient. Ainsi un PBI à 150 µg % le 19 juin 1972 alors qu'il était à 30 µg % le 5 juin. De même une iodurie du 16 mars 1973 à 790 µg/j alors qu'elle n'était plus que de 510 µg/j le 19 mai 1972, quinze jours après arrêt de l'iode.

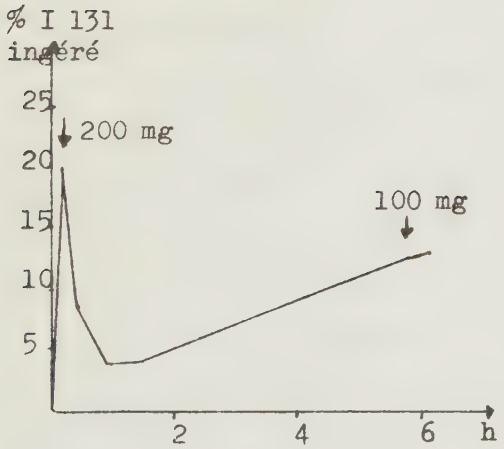
OBSERVATION N° 3



Evolution de la courbe de fixation le test au perchlorate est positif lors du premier épisode de myxoedème et lors de la rechute.
Il est négatif au cours du phénomène de rebond.



Une réaction hyperthyroïdienne typique est notée le 19 juin 1972.
Le 3 mai : hypothyroïdie
le 18 septembre : rechute.



Test au perchlorate du 9 mai 1972 positif (- 80 %).

4°) OBSERVATION N° 4 M 5318, Monsieur JAC..... Léon.

RESUME : Homme de 58 ans, hypertendu et bronchiteux chronique, traité par l'iode depuis plus de 20 ans. Installation insidieuse d'un tableau d'hypothyroïdie sans goitre. Bilan thyroïdien initial : cholestérol 3,40 g/l, réflexogramme 500 ms, PBI à 284 µg %, test T3 20,3 %, T4 2,5 µg %, Fixation en iode 132 : 12 % aux 2e et 6e h. Test au perchlorate positif. Evolution spontanée vers la guérison six semaines après cessation de la prise d'iode.

Monsieur JAC..... Léon, âgé de 58 ans, est adressé le 10 janvier 1973 à la Clinique Endocrinologique pour suspicion d'hypothyroïdie.

Il avait déjà été vu dans le Service en 1967, pour un syndrôme polyuro-polydypsique, et l'on avait conclu à l'époque à une potomanie.
Il prend chaque hiver depuis plus de 20 ans quatre cueillérées par jour de sirop PNEUMOGEINE*, contenant 80 mg d'iode par cueillérée à café, et ceci en raison d'une bronchite chronique. Ce produit a été abandonné dès l'entrée dans le Service.
Par ailleurs, une UIV a été pratiquée en septembre 1972, dans le cadre du bilan étiologique d'une HTA.
Enfin, l'interrogatoire ne met pas en évidence d'antécédents thyroïdiens.

Les premiers signes cliniques de myxoedème se sont insidieusement installés au cours de l'année 1972. A l'entrée dans le Service le 10 janvier, le malade se plaint d'asthénie, à la fois psychique, physique, et sexuelle, et de frilosité. Sa voix est rauque, son visage bouffi, avec oedème des paupières. Il a grossi de 4 kg en un an, et pèse 77 kg pour 1m 60. Le pouls est à 80. On ne perçoit pas de goitre à la palpation.

Le premier bilan thyroïdien donne les indications suivantes :

- A l'ECG, il existe un microvoltage avec des ondes T aplaties.
- La NFS est sub-normale, avec 4550000 globules rouges.
- Les radiographies du crâne et du thorax sont normales.
- Il existe une hypothyroïdie biologique :
  - Cholestérol à 3,40 g/l, réflexogramme à 500 ms.
  - Test T3 (triosorb) à 20,3 %, T4 à 2,5 µg % (tétrasorb), ITL à 1,1.
- les ioduries sont élevées, et chutent rapidement :

le 14 janvier : 6000 µg/j	le 22 janvier : 50 µg/j
le 15 janvier : 9000 µg/j	le 23 janvier : 60 µg/j
le 16 janvier : 4000 µg/j	le 24 janvier : 53 µg/j
le 17 janvier : 1000 µg/j	le 25 janvier : 44 µg/j
le 18 janvier : 101 µg/j	le 26 janvier : 52 µg/j
le 21 janvier : 58 µg/j	le 27 janvier : 49 µg/j

- Le PBI est contaminé à 284 µg %.
- La TSH est élevée à 89 µu/ml.
- La recherche des anticorps antithyroïdiens est négative.
- Une étude à l'iode 132 est réalisée :
  - Fixation : 12 % aux 2e, 4e, et 6e heures.
  - Scintigraphie : image déchiquetée avec imprégnation faible.
  - Test au perchlorate positif : 1h = 26 %, 2h = 22 %, puis 400 mg de KclO4 ⟶ 4h = 2 %, 6 h = 4 %.

Les critères habituels du myxoedème à l'iode sont retrouvés, avec une hypothyroïdie biologique, une saturation iodée, une fixation thyroïdienne relativement conservée (compte tenu de la saturation importante), une décharge d'iodures par le perchlorate. L'élévation de la TSH explique le goitre.

Une dizaine de jours plus tard, on peut déjà constater une amélioration biologique :
- Cholestérol à 2,55 g/l, réflexogramme à 400 ms.
- Test T3 (triosorb) à 27,5 %, T4 (tétrasorb) à 14 µg %, ITL à 8,3.
- PBI à 16 µg %.
- TSH à 35 µu/ml.
- Une nouvelle étude cinétique du radioiode est réalisée :
  - Fixation : 2e h = 25 %, 4e h = 38 %, 6e h = 46 %.
  - Test de QUERIDO positif, réalisé en injectant 100 unités de TSH par jour pendant trois jours : 2e h = 62 %, 4e h = 77 %, 6e h = 81 %.

Le malade sort du Service le 27 janvier 1973, sans traitement.
Revu en consultation le 19 février 1973, il est en euthyroïdie clinique et biologique, du seul fait de l'interruption de la prise d'iode :
- Cholestérol à 2,30 g/l, réflexogramme à 320 ms.
- Test T3 (triosorb) à 31,3 %, T4 (tétrasorb) à 10,6 µg %, ITL à 7,2.
- PBI à 6,8 µg %.
- TSH à 5 µu/ml.

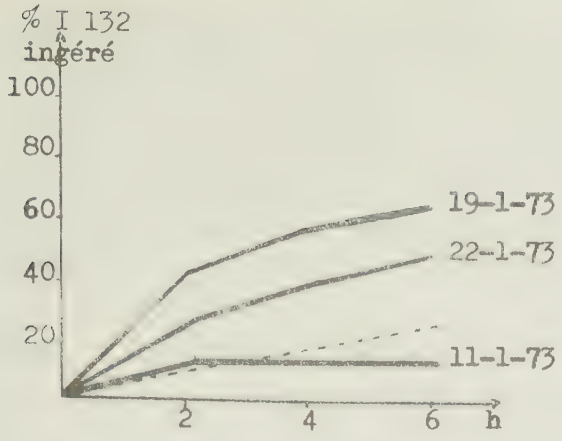
Un mois plus tard, le 19 mars 1973, un nouveau bilan confirme la normalisation :
- Cholestérol à 2,40 g/l, réflexogramme à 320 ms.
- Test T3 (triosorb) à 32 %, T4 (tétrasorb) à 8 µg %, ITL à 5,5.
- PBI à 5,6 µg %.
- TSH à 2 µu/ml.

Le malade a enfin été revu en février 1974, en parfaite santé.

ANALYSE de cette observation :

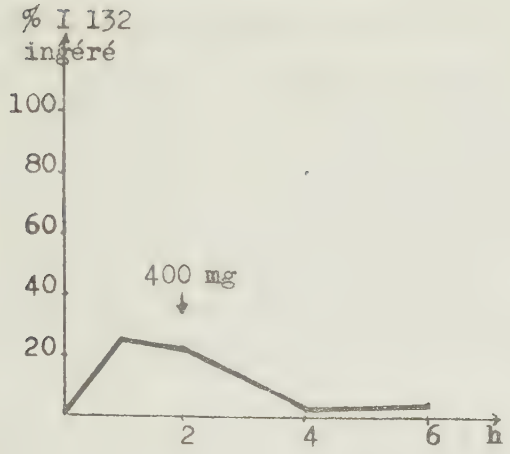
- Les premiers signes cliniques de myxoedème étant apparus vers le milieu de l'année 1972, l'UIV ne peut en être rendue responsable, puisqu'elle a été faite au cours du mois de septembre de la même année. Tout au plus a-t-elle joué un rôle aggravant dans la constitution de la surcharge iodée.
- Il faut remarquer que l'administration discontinue de l'iode, en cures hivernales uniquement, n'a pas empêché l'apparition d'un myxoedème à l'iode.
- La courbe de fixation thyroïdienne est basse en plateau, le PBI étant à 284 µg %, et la captation n'étant déterminée que sur 6 heures.
- La désaturation est extrêmement rapide, puisqu'en dix jours le PBI chute de 284 µg % à 16 µg %; et l'iodurie de 6000 µg/j à 49 µg/j. On est quand même surpris par le taux atteint par les ioduries après arrêt de l'absorption de l'iodure de potassium, sans doute le recueil des urines n'a-t-il été que partiel.
- Le seul point particulier de cette observation est l'existence d'un test de QUERIDO positif, alors qu'il est habituellement négatif dans le myxoedème à l'iode. Ceci prouve que la glande n'est plus sous stimulation endogène la poussant au maximum de ses capacités. De fait, la TSH du 10 janvier est à 89 µu/ml avec une thyroxinémie à 2,5 µg %, alors que dix jours plus tard, avant la réalisation du test de QUERIDO, la TSH est à 35 µu/ml avec une thyroxinémie à 14 µg %. Il apparait que l'injection de TSH a majoré le phénomène de rebond qui suit l'arrêt de l'ingestion d'iodures.

OBSERVATION N° 4

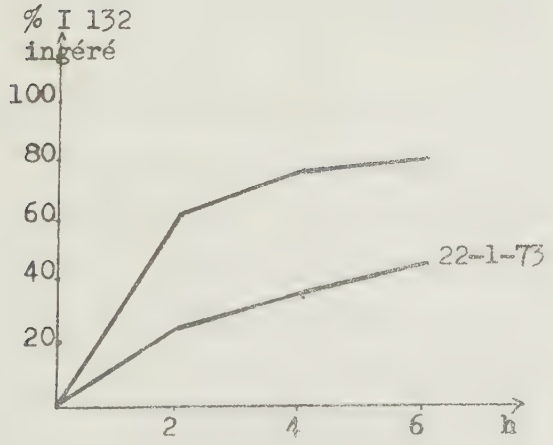


Phénomène de rebond après arrêt de la prise d'iode.

En pointillé : courbe normale.



Test au perchlorate positif le 15 janvier 1973 (- 90 %).



Test de Quérido positif après 100 u TSH/j du 22 au 25 janvier (+ 75 %).

La courbe du 22 janvier sert de référence.

5°) OBSERVATION N° 5 F 13310, Madame FUR... Marie.

RESUME : Femme de 60 ans, traitée pendant 6 mois par 3 comprimés par jour (225 mg d'iode) d'Amiodarone pour un syndrome angineux. Dystonique, elle a subi récemment une cholécystographie révélant une microlithiase vésiculaire. Installation progressive d'un tableau d'hypothyroïdie, avec recrudescence de l'asthénie et de l'angor. Bilan thyroïdien initial : cholestérol 4,38 g/l, réflexogramme 390 ms, métabolisme de base - 20 %, PBI 600 µg %, T4 0,7 µg %, T3 21 %. Fixation en iode 132 : 2e h = 25 %, 6e h 18,5 %. Test au perchlorate positif. L'évolution spontanée se fait vers la guérison avec l'arrêt de l'iode, émaillée d'une rechute deux mois après la première hospitalisation.

Madame FUR... Marie, âgée de 60 ans, originaire d'Italie, est adressée le 23 février 1970 à la Clinique Endocrinologique pour suspicion d'hypothyroïdie.

Parmi les antécédents familiaux, on note que le fils ainé de la malade est porteur d'un petit goitre hyperplasique.
De ses antécédents personnels, on retient des troubles digestifs à type de dyspepsie hyposthénique motivant deux cholécystographies, l'une en 1966, négative, l'autre le 13 février 1970, révélant une microlithiase vésiculaire qui sera d'ailleurs opérée en juillet de la même année. D'autre part elle avait reçu vingt injections intramusculaires d'un produit sulfo-iodé, LOBARTHROSE*, pour des rhumatismes en 1967. Enfin et surtout elle était suivie depuis un an environ pour un syndrome angineux traité à base de PERITRATE* d'abord, puis d'Amiodarone (CORDARONE*) à la dose de trois comprimés par jour (chaque comprimé contenant environ 75 mg d'iode), et ceci du 6 septembre 1969 au 4 mars 1970.

Le début des troubles remonte à décembre 1969. Lors de l'hospitalisation du 4 mars 1970, le diagnostic de myxoedème est évident : le visage est bouffi, les cheveux sont fins, secs et clairsemés, les sourcils sont raréfiés, la voix est monocorde et lente, les mains sont froides et sèches, et il existe une hypoacousie. La malade se plaint de lassitude, de constipation. Le pouls est lent à 56. Le corps thyroïde n'est pas perçu. Le poids est à 56 kg pour 1m 48.

Les investigations paracliniques donnent les résultats suivants :

- A l'ECG, les troubles de la repolarisation sont manifestes, aggravés par l'hypothyroïdie. Le bilan radiologique habituel est normal.
- Le laboratoire révèle une hypothyroïdie manifeste :
  - Le métabolisme de base est diminué de 20 %.
  - Il existe une anémie marquée à 3230000.
  - Le cholestérol est à 4,38 g/l, le réflexogramme à 390 ms.
  - Test T3 (Triosorb) à 21,3 %, T4 (Tétrasorb) à 0,7 µg %, ITL à 0,2.
- La saturation iodée est très marquée :
  - Iodémie totale à 680 µg %, PBI à 600 µg %, PII à 80 µg %.

- Les ioduries sont très élevées, et baissent progressivement :

le 11 mars : 4620 µg/j	le 26 mars : 5220 µg/j
le 12 mars : 4050 µg/j	le 27 mars : 2710 µg/j
le 13 mars : 4720 µg/j	le 2 avril : 2700 µg/j
le 20 mars : 6120 µg/j	le 3 avril : 4800 µg/j
le 21 mars : 5600 µg/j	le 4 avril : 3700 µg/j
le 24 mars : 4320 µg/j	le 5 avril : 4370 µg/j
le 25 mars : 3900 µg/j	le 6 avril : 1260 µg/j

- Une étude complète de la cinétique du radioiode est réalisée :

  - Fixation à l'iode 132 : 2^{e} h = 25 %, 4^{e} h = 19 %, 6^{e} h = 18,5 %.

  - Scintigraphie : corps thyroïde petit et homogène.

  - Test au perchlorate positif : 30 mn = 25 %, 1h = 23 %, puis 400 mg de KclO4 ⟶ 1h 30 = 4 %, 2h = 2 %.
    Une fixation réalisée tous les jours montre que la courbe ne retrouve son aspect initial que le 23 mars, soit une dizaine de jours plus tard : 2^{e} h = 21 %, 4^{e} h = 20 %, 6^{e} h = 17 %.

  - Le test de Werner, réalisé le 31 mars après administration de 100 µg de LT3 par jour pendant 5 jours, est positif : 2^{e} h = 3,5 %, 4^{e} h = 3 %, 6^{e} h = 0 %.

  - Le test de Quérido, réalisé le 3 avril après injection de 100 unités de TSH par jour pendant trois jours, est négatif : 2^{e} h = 25 %, 4^{e} h = 21,5 %, 6^{e} h = 20 %.

- D'autres examens ont été réalisés :

  - La recherche d'anticorps antithyroïdiens est négative.

  - Le taux de TSH (méthode radioimmunologique) est à 30,4 µu/ml le 23 mars, et à 6,2 µu/ml le 31 mars (après test de Werner).

  - La captation de l'iode stable par la thyroïde est très élevée : 106,65 µg/h, avec une clearance thyroïdienne de l'iode abaissée à 9,66 ml/mn, une clearance rénale de l'iode normale à 25,38 ml/mn, et une iodurémie très élevée à 27,78 µg %.

L'évolution se fait vers une amélioration clinique et biologique, et à sa sortie le 9 avril 1970, le bilan thyroïdien est subnormal :

- Cholestérol à 2,32 g/l, réflexogramme à 360 ms.
- Iodémie totale toujours très élevée à 376 µg %, PBI à 236 µg %, iodures plasmatiques à 40 µg %.
- Test T3 (triosorb) = 29,3 %, T4 (tétrasorb) à 3 µg %, ITL = 1,8.

La malade est réhospitalisée le 28 avril 1970, en pleine rechute.

- Elle se plaint à nouveau d'apathie, de frilosité.
- Les tests biologiques sont perturbés :
  - Cholestérol à 3,28 g/l, réflexogramme à 410 ms;
  - T3 (triosorb) = 24,9 %, T4 (tétrasorb) = 2,4 µg %, ITL = 1,2.
  - PBI à 214 µg %, iodémie totale à 238 µg %, PII à 24 µg %.
  - iodurie : 736 µg/9h.
- La courbe de fixation thyroïdienne à l'iode 132 présente le même aspect : 24 % à la 2e h, 20 % aux 4e et 6e heures.
- Le test au perchlorate est positif, ce qui signe la persistance du trouble de l'hormonogénèse : 30 mn = 24 %, puis 400 mg de Kcl04 ⟶ 1h = 5 %, 1h 30 = 1,5 %, 2h = 2 %.

Elle repart du Service quelques jours plus tard, toujours sans traitement.
Revue en consultation le 29 mai et le 15 juillet, la malade va bien.
Le 3 septembre 1970, elle est en euthyroïdie clinique et biologique :

- Le cholestérol est à 3,38 g/l, le réflexogramme à 340 ms.
- Le PBI est encore à 20 µg %;
- T3 (triosorb) à 30 %, T4 (tétrasorb) à 8,5 µg%, ITL à 5,5.
- La courbe de fixation n'est plus modifiée par le perchlorate : 30 mn = 3 %, puis 400 mg de Kcl04 ⟶ 1h = 2,5 %, 1h 30 = 2,2 %.

Treize mois plus tard, le 16 novembre 1971, le bilan est d'euthyroïdie :

- Cholestérol à 3,50 g/l, réflexogramme à 360 ms.
- PBI normalisé à 5,6 µg %.
- T3 (triosorb) à 28,8 %, T4 à 11,5 µg%, ITL à 7,1.
- iodurie : 152 µg/j, soit un taux normal pour la région.
- Fixation à l'iode 132 : 2e h = 8 %, 4e h = 13 %, 6e h = 16 %.

Le 28 décembre 1971, on constate une persistance de l'euthyroïdie :

- Le taux de captation de l'iode stable par la thyroïde est à nouveau normal : 2,03 µg/h, par chute du PII à 0,248 µg % et par remontée de la clearance thyroïdienne de l'iode à 13,7 ml/mn.
- Le test au perchlorate est négatif : 1h = 5 %, 2h 30 = 10,8 %, 5h = 15,2 %, puis 400 mg de Kcl04 ⟶ 5h 10 = 14,7 %, 5h 30 = 15,2 %.
- Les autres paramètres thyroïdiens sont inchangés : réflexogramme à 340 ms, PBI à 6 µg %, test T3 (triosorb) à 28,3 %, T4 (tétrasorb) à 9,3 µg %.

ANALYSE de cette observation :

- Sur le plan étiologique :
  - La fréquence relative du myxoedème à l'iode dans le traitement par l'Amiodarone est assez élevée, ce qui s'explique par la haute teneur en iode de ce médicament, et par une élimination relativement lente de cet iode.
  - L'existence d'une anomalie latente de l'hormonogénèse à l'égard de laquelle l'iode joue le rôle d'un facteur de révélation, est prouvée par l'étude du fils ainé de la malade, porteur d'un petit goitre hyperplasique, et chez qui l'absorption de trois comprimés par jour de CORDARONE*, pendant quatorze jours, déclenchait, au lieu d'une courbe de refus, l'apparition d'un effet WOLFF-CHAIKOFF persistant :
    - Le bilan initial était le suivant :
      - PBI à 5,5 µg %.
      - Test T3 (triosorb) à 33,1 %, T4 (tétrasorb) à 10 µg %;
      - Fixation à l'iode 132 : 2e h = 32 %, 4e h = 39 %, 6e h = 40,5 %.
      - Test au perchlorate négatif : 2e h = 25 %, puis 400 mg de Kclo4 ⟶ 3e h = 26 %, 4e h = 25 %.
    - Après 225 mg d'iode/j/14j :
      - PBI à 34,5 µg %.
      - Test T3 (triosorb) à 29,6 %, T4 (tétrasorb) à 11,1 µg%.
      - Fixation à l'iode 132 : 2e h = 11%, 4e h = 11 %, 6e h = 10 %.
      - Le test au perchlorate est positif : 1h = 14 %, puis 400 mg de Kclo4 ⟶ 1h 30 = 5 %, 2h = 2 %. Il existe donc une accumulation des iodures dans la thyroïde.

- Sur le plan clinique :

  On est en présence d'une forme atypique de myxoedème à l'iode, le goitre étant absent, mais ceci est habituel avec l'Amiodarone.

- Sur le plan biologique :
  - La saturation iodée est manifeste, caractérisée par un PBI extrêmement élevé à 600 µg %, et des ioduries importantes autour de 6000 µg/j. On remarque que la saturation étant dûe à un produit iodé organique, l'augmentation de l'iodémie totale porte surtout sur le PBI plus que sur le PII. Le retour dans les limites physiologiques ne sera constaté que vingt mois plus tard, le PBI étant alors à 5,6 µg %, et l'iodurie à 152 µg/j.
  - Cependant, le dosage de la thyroxinémie par compétition, après avoir précisé l'abaissement initial à 0,7 µg %, permet de suivre la normalisation progressive dans un délai de six mois (T4 = 8,5 µg %). Celle-ci survient donc avant la désaturation complète.

- La courbe de fixation thyroïdienne, réalisée une semaine après arrêt de la prise d'Amiodarone, est caractéristique, avec une captation conservée, à maximum précoce, d'intensité moyenne, suivie d'une amorce de décroissance régulière.
  Six mois plus tard, la courbe était aplatie (3 % à 30 mn), et le retour à une ascension lente ne se réalisait qu'au bout de vingt mois, le PBI étant à nouveau normal.

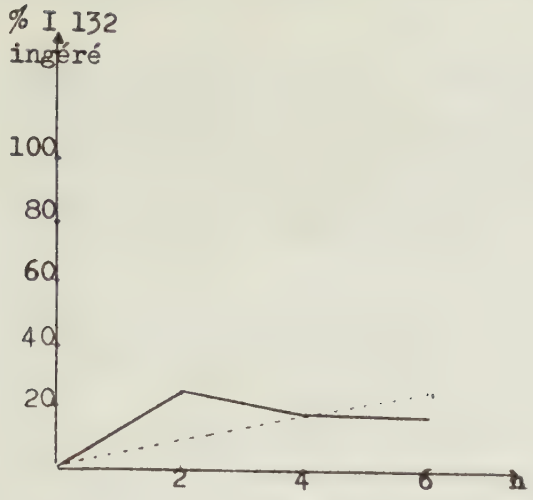
- Le test au perchlorate, positif lors de la première hospitalisation et de la rechute deux mois plus tard, se négative ensuite avec l'amélioration clinique. Le perchlorate excerce une action inhibitrice prolongée sur la captation, un délai de dix jours étant nécessaire pour que la courbe reprenne son aspect antérieur.

- La captation absolue de l'iode stable par la thyroïde est augmentée, par élévation isolée de l'iodurémie (17,78 µg %), alors que la clearance thyroïdienne de l'iode est abaissée (9,66 ml/mn).

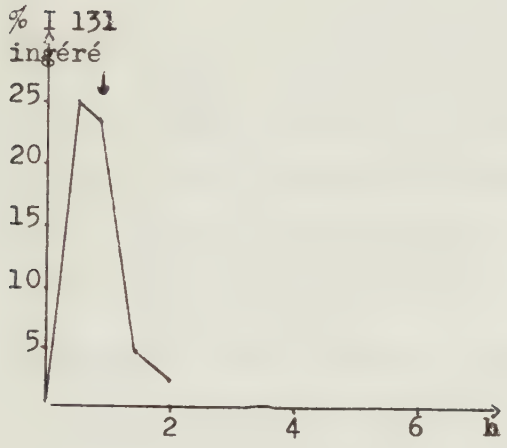
- L'étude dynamique de l'axe thyrohypophysaire est conforme aux données de la littérature :
  - Le test de Quérido négatif s'explique par une stimulation TSH endogène poussant la thyroïde au maximum de ses capacités.
  - Le test de Werner positif élimine une éventuelle autonomie sécrétoire de l'hypophyse ou de la thyroïde.
  - L'effondrement de la TSH initialement élevée après test de Werner avait déjà été observée par certains auteurs (102).

- Sur le plan évolutif :
  - L'évolution s'est faite spontanément vers la guérison avec l'arrêt de la prise d'iode.
  - Une rechute a été notée un mois et demi après cessation de la prise d'Amiodarone,elle semble spontanée.

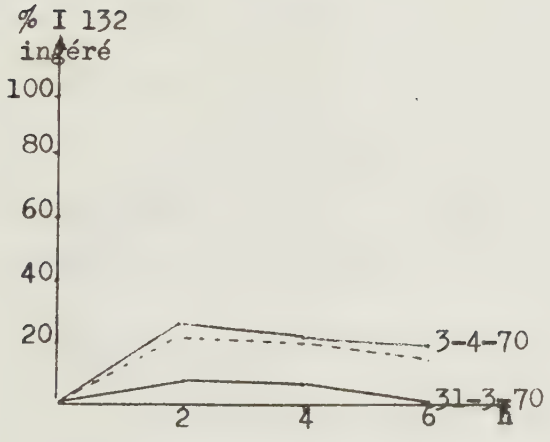
OBSERVATION N° 5



Courbe de fixation thyroïdienne initiale du 11 mars 1970.
en pointillé : courbe de référence.



Test au perchlorate du 12 mars 1970 positif (- 91 %).



Le test de Quérido du 3 avril est négatif.
Le test de Werner du 31 mars est positif.
En pointillé : courbe de référence du 23 mars.

6°) OBSERVATION N° 6 F 15911, Madame AG.... Nicole.

RESUME : Femme de 21 ans, asthmatique, traitée depuis de nombreuses années par l'iode; apparition d'un goitre, et 2 mois plus tard installation des premiers signes d'hypothyroïdie. Bilan thyroïdien initial : réflexogramme à 580 ms, iodémie totale à 21 µg %, PBI à 15 µg %, test T3 23,9 %, T4 4,3µg%. Fixation à l'iode 132 : 2e h = 79 %, 6e h = 100 %. Test au perchlorate négatif. Evolution spontanée vers la guérison deux mois après l'arrêt de la prise d'iode.

Madame AG..... Nicole, âgée de 21 ans, est adressée en consultation à la Clinique Endocrinologique le 27 avril 1972 pour suspicion d'hypothyroïdie.

Cette personne, asthmatique depuis la première enfance, est traitée au long cours pour cette affection par du sirop ASTHMASEDINE*(contenant 150 mg d'iodure de potassium par cueillérée), à la dose moyenne de quatre cueillérées à café par jour. Ce produit a été arrêté dix jours avant la consultation.
A l'interrogatoire, on note qu'une de ses tantes a présenté une hyperthyroïdie.

Vers octobre 1971, la malade constate l'apparition d'une tuméfaction cervicale, tandis que s'installent progressivement deux mois plus tard les premiers signes d'hypothyroïdie. A l'examen, le visage est bouffi, les paupières enflées, les cheveux fins, secs, cassants. La voix est rauque. Le goitre est évalué à 50 g environ, il est ferme, diffus, vasculaire. La malade se dit lasse, sans entrain. Elle pèse 54 kg pour 1m 60. Son pouls est à 68.

Le bilan de consultation donne les résultats suivants :

- Réflexogramme à 580 ms.
- Test T3 (triosorb) à 23,9 %, T4 (tétrasorb) à 4,3 µg %, ITL à 2,2.
- Iodémie totale à 21 µg %, PBI à 15 µg %, PII à 6 µg %.
- TSH à 107 µu/ml.
- Examens à l'iode 132 :
  - Fixation : 2e h = 79 %, 4e h = 92 %, 6e h = 100 %.
  - Cartographie : imprégnation dense de la thyroïde.

Un myxoedème à l'iode est suspecté, et une hospitalisation est décidée pour bilan complémentaire, le 2 mai 1972.

Spontanément, en une semaine, une amélioration s'est déjà dessinée :

- Le goitre a diminué de volume, il est évalué à 30 g environ, et surtout il n'est plus vasculaire, l'existence d'un souffle ayant pu permettre d'en suspecter le caractère hyperplasique. D'autre part, les autres signes cliniques d'hypothyroïdie sont en voie de régression.

- Les examens biologiques sont aussi moins perturbés :
  - Cholestérol à 2,95 g/l, réflexogramme à 440 ms.
  - Test T3 (triosorb) à 28,9 %, T4 à 8,3 µg %,
  - Iodémie totale à 18,8 µg %, PBI à 16 µg %, PII à 2,8 µg %.
  - La TSH est en baisse : le 3 mai = 13 µu/ml, le 4 mai = 12 µu/ml, le 5 mai = 9 µu/ml.
- De nouveaux examens sont pratiqués :
  - La recherche des anticorps antithyroïdiens est négative.
  - Les ioduries sont très basses :

le 30 avril	: 52 µg/j	le 4 mai	: 100 µg/j
le 1 mai	: 64 µg/j	le 5 mai	: 121 µg/j
le 3 mai	: 47 µg/j	le 6 mai	: 66 µg/j

  - Le test au perchlorate réalisé le 2 mai, ne casse pas la courbe de fixation : 1h = 58 %, 2h 30 = 78 %, puis 200 mg de KclO4 ⟶ 6h = 80 %.
  - La captation absolue de l'iode stable par la thyroïde est déterminée le 3 mai, elle est égale à 26,2 µg/h, par augmentation considérable de la clearance thyroïdienne de l'iode à 273 ml/mn, alors que la clearance rénale de l'iode est abaissée à 14,6 ml/mn et que le PII est normal à 0,16 µg %; Au cours de l'épreuve, la fixation thyroïdienne de l'iode 131 est de 58,3 % à la 1e h, et de 79,7 % à 2h 30.

A l'issue, on laisse sortir la malade du Service le 6 mai 1972, sans traitement. Elle est revue un mois plus tard, le 5 juin 1972, et l'on constate alors une amélioration clinique franche, confirmée par la biologie :

- Cholestérol à 2,35 g/l, réflexogramme à 500 ms.
- Iodémie totale à 13,6 µg %, PBI à 12,6 µg %, PII à 1 µg %.
- Test T3 (triosorb) à 30,3 %, T4 (tétrasorb) à 6,7 µg %, ITL à 4,4.
- Ioduries : le 6 juin = 430 µg/j. le 7 juin = 123 µg/j.
- TSH inférieure à 2 u/ml.
- Un test au perchlorate, sensibilisé par l'injection préalable de 500 µg d'iodure de potassium, est positif : 0h ⟶ 500 µg KI.;à 2h = 39 %, puis 400 mg de KclO4 ⟶ 2h 30 = 24 %, 4h 30 = 24 %.

Revue en consultation 3 semaines plus tard, le 27 juin 1972, la malade est en euthyroïdie clinique et biologique. A la palpation, il persiste une discrète hyperplasie du corps thyroïde. Le cholestérol est à 2,95 g/l, le réflexogramme à 420 ms. Le PBI est normal à 8,8 µg %, ainsi que le test T3 à 30 %, la thyroxinémie à 7,2 µg %, l'ITL à 4,7.

ANALYSE de cette observation.

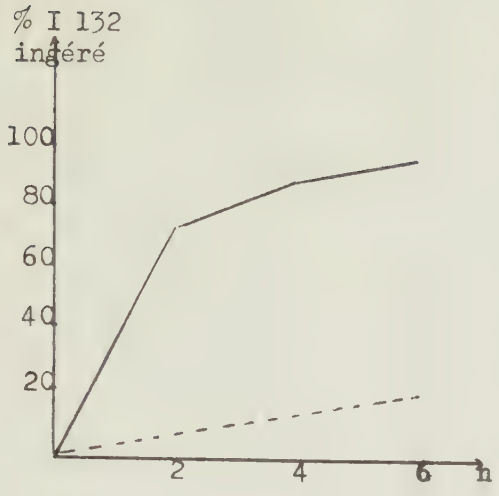
Cette observation prête à discussion sur plusieurs points :

- La fixation thyroïdienne atteignant dix jours après arrêt de l'ASTHMASEDINE* 100 % de la dose d'iode 132 à la 6e h peut surprendre. Elle est confirmée par une nouvelle fixation en iode 131 réalisée une semaine plus tard, avec un chiffre de 79,7 % à 2h 30 (au cours de l'AIU).
  Un seul cas similaire a été retrouvé dans la littérature, celui de RUBINSTEIN et OLINER (124), où la fixation approchait les 100 % à la 6e h, une à deux semaines après arrêt fractionné de divers médicaments iodés. Cet aspect était interprété comme une réaction pseudo-hyperthyroïdienne consécutive à l'arrêt de l'inhibition exercée par l'iode, attestée par une élévation du PBI 131.

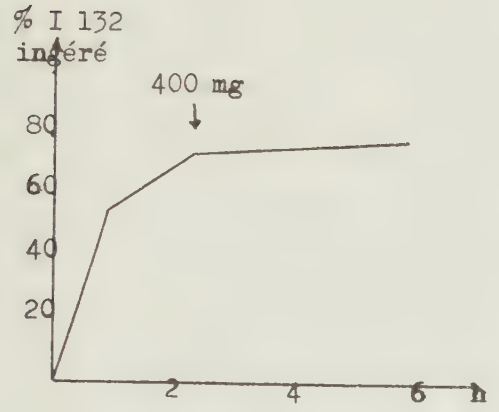
- Un test au perchlorate négatif est inhabituel dans le myxoedème à l'iode. Il faut cependant remarquer qu'il a été fait tardivement, quinze jours après arrêt de l'iodothérapie, et avec 200 mg seulement. Dans le cas de RUBINSTEIN et OLINER (124), le test au perchlorate était aussi négatif. Il faut admettre que lors du premier test au perchlorate la saturation n'était plus suffisante pour induire un trouble de l'hormonogénèse, puisqu'après sensibilisation préalable par 500 µg d'iodure de potassium, l'anomalie se démasque.

- Les ioduries basses, autour de 50 µg/j pendant plusieurs jours, peuvent s'expliquer par un certain degré d'insuffisance rénale, comme l'atteste une clearance rénale de l'iode calculée à 14,6 ml/mn. L'excrétion urinaire journalière des iodures étant proportionnelle au PII et à la clearance rénale (7, 130), le taux d'iodures plasmatiques étant de 2,8 µg % le 5 mai, et l'iodurie 121 µg le même jour, on peut en déduire une baisse sensible de la clearance rénale.

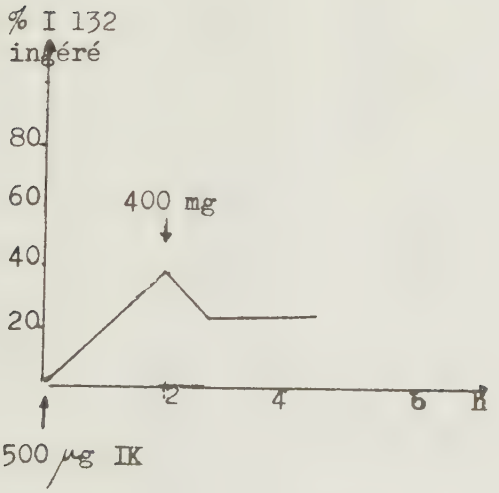
OBSERVATION N° 6



Courbe de fixation thyroïdienne du 27 avril 1972.
Phénomène de rebond dix jours après arrêt de l'iodure de potassium.
En pointillé : courbe de fixation normale.



Phénomène de rebond, le 2 mai 1972.
L'administration de 400 mg de Kcl04 ne casse pas la courbe de fixation.



Test au perchlorate sensibilisé positif (- 38 %) le 5 juin 1972.

TABLEAU RECAPITULATIF : ETIOLOGIE

n°	NOM	SEXE	AGE	AFFECTION TRAITEE	MEDICAMENT RESPONSABLE	POSOLOGIE JOURNALIERE	DUREE	FACTEURS ADJUVANTS	ANTECEDENTS THYROIDIENS
1	DAC..	F	37	ASTHME	CALMASTHMINE *	2,4g antipyrine 3 mg iode	+ 10 ans	ICHTYOSE	
					KIADONE* (IK)	variable			
2	BER..	F	62	ASTHME	LOBELYNE*	380 mg INa (118 mg iode)	nombreuses années	NEPHRECTOMIE UIV	THYROIDECTOMIE
3	TOR..	F	48	ASTHME	ASTHMASEDINE*	300 à 600 IK (225 à 450mg iode)	22 ans	VISCERALGINE BRONCHOGRAPHIE	
4	JAC..	H	58	BRONCHITE CHRONIQUE	PNEUMOGEINE*	320 mg iode	+ 20 ans cures hivernales	UIV	
5	FUR..	F	60	ANGOR	CORDARONE*	225 mg iode	6 mois	CHOLECYSTOGRAPHIE	FILS GOITREUX
6	AG..	F	21	ASTHME	ASTHMASEDINE*	600 mg IK (450 mg iode)	nombreuses années		TANTE HYPERTHYROIDIENNE

TABLEAUX RECAPITULATIFS

CLINIQUE

n°	NOM	GOITRE	HYPOTHYROIDIE	
			clinique	biologique
1	DAC...	vasculaire 200 g	0	+
2	BER...	palpable	+	+
3	TOR...	40 g	+	+
4	JAC...	0	+	+
5	FUR...	0	+	+
6	AG...	vasculaire 50 g	+	+

EVOLUTION

n°	NOM	AMELIORATION	RECHUTE	GUERISON
1	DAC...	3 semaines	0	* thyroxine thyroïdectomie
2	BER...	6 semaines	0	3 mois $\frac{1}{2}$
3	TOR...	4 semaines	+	19 mois
4	JAC...	2 semaines	0	1 mois $\frac{1}{2}$
5	FUR...	6 semaines	+	6 mois
6	AG...	5 semaines	0	2 mois

MYXOEDEME + GOITRE : 2 cas

MYXOEDEME SANS GOITRE : 3 cas

GOITRE SANS MYXOEDEME : 1 cas

sans traitement sauf *

TABLEAU RECAPITULATIF : CINETIQUE DU RADIOIODE

n°	NOM	Fixation I 132	PERCHLORATE	Captation absolue de l'iode				WERNER 100 µgLT3/j/5j		QUERIDO 100 uTSH/j/3j	
				Cl. Thyr. ml/mn	Cl. Ren. ml/mn	PII µg%	AIU µg/h	avant	après	avant	après
1	DAC...	2h 25 % 6h 28 % 24h 18 % 48h 10 %	- 55 %	72,9	29,1	4,4	192,2				
2	BER...	2h 18 % 4h 19 % 6h 18 %	- 69 %								
3	TOR...	2h 8 % 4h 4 % 6h 4 %	- 80 %	36	31,5	0,79	17				
4	JAC...	2h 12 % 4h 12 % 6h 12 %	- 90 %							2h 25 % 4h 38 % 6h 46 %	2h 62 % 4h 77 % 6h 81 %
5	FUR...	2h 25 % 4h 19 % 6h 18,5 %	- 91 %	9,66	25,38	27,78	106,65	2h 21 % 4h 20 % 6h 17 %	2h 3,5 % 4h 3 % 6h 0 %	2h 21 % 4h 20 % 6h 17 %	2h 25 % 4h 21,5 % 6h 20 %
6	AG...	2h 79 % 4h 92 % 6h 100 %	négatif	273	14,6	0,16	26,2				

TABLEAU RECAPITULATIF : VALEURS DES PREMIERS EXAMENS PRATIQUES

TESTS STATIQUES

---

n°	NOM	CHOLESTEROL g/l	RFG ms	IODEMIE TOTALE µg%	PBI µg%	PII µg%	T 3 %	T 4 µg%	ITL	IODURIES µg/j.	ACAT	TSH µu/ml
1	DAC...	2,25	360	39,8	9,4	30,4	115,3 (golden)	1,8		4740 à 2100	0	25
2	BER...	2,95	460	250	11,6	238,6	17,2	1,4	0,5	13800 à 2490	1/400	97
3	TOR...	3,55	600		770		22,7	2,2	1	241800 à 200	0	70
4	JAC...	3,40	500		284		20,3	2,5	1,1	9000 à 44	0	89
5	FUR...	4,38	390	680	600	80	21,3	0,7	0,2	6120 à 1260	0	30,4
6	AG...		580	21	15	6	23,9	4,3	2,2	121 à 47	0	107

PHYSIO - PATHOLOGIE

La physiopathologie du goitre à l'iode est une question qui a soulevé de nombreuses hypothèses à partir de multiples travaux parfois contradictoires, mais en fait à l'heure actuelle aucune explication satisfaisante ne permet de clore ce chapitre.

1°) PHYSIOPATHOLOGIE DES SYMPTOMES.

Le mécanisme des goitres à l'iode (98) reste le même quelle que soit l'étendue des désordres cliniques (trouble de la sécrétion, hypertrophie de la glande).

L'accumulation de quantités importantes d'iodures dans la thyroïde est prouvée par l'administration de thiocyanate ou de perchlorate qui déchargent une fraction importante de la radioactivité thyroïdienne.

L'augmentation considérable du compartiment iodures de la thyroïde provoque un blocage de l'hormonogénèse au stade de l'organification, avec comme corollaire une baisse de la sécrétion de T3 et T4.

Cette insuffisance sécrétoire thyroïdienne explique la plupart des signes cliniques (hypométabolisme, et surtout myxoedème), et conduit au processus thyréotrope réactionnel.

L'augmentation du taux de TSH entraine sur le plan anatomique l'apparition d'un goitre, vasculaire à l'auscultation, de type parenchymateux hyperplasique à la biopsie. Sur la plan fonctionnel, la cinétique du radioiode confirme l'existence d'un état d'hyperstimulation : la captation est très précoce et intense, la sortie très rapide; la captation absolue de l'iode stable par la thyroïde est accrue, souvent par augmentation de la clearance thyroïdienne; l'activité thyroïdienne est freinée par le traitement hormonal substitutif.

2°) MECANISME DU TROUBLE.

Deux facteurs conduisent à l'hypothyroïdie dans le goitre à l'iode : la conservation de la captation thyroïdienne de l'iode en dépit de la surcharge iodée importante d'une part, et l'inhibition de l'organification d'autre part.

a) Persistance de l'effet WOLFF-CHAIKOFF.

1) chez le sujet euthyroïdien.

Les relations entre l'apport iodé et la captation thyroïdienne de l'iode se définissent par la nécessité de fournir à la glande la quantité d'iode nécessaire et suffisante pour assurer une production hormonale physiologique.

C'est ainsi que des taux relativement faibles entrainent une augmentation temporaire de la captation absolue de l'iode par la thyroïde, ainsi que la formation d'iode organique jusqu'à ce que la glande soit à nouveau obligée de réduire sa clearance de l'iode.

Inversement, lorsque le taux d'iodures plasmatiques augmente, la clearance thyroïdienne diminue, mais en fait l'ajustement n'est pas rigoureux, et une certaine hausse de la captation absolue de l'iode peut se voir au début, aboutissant à un stockage de l'halogène en excés dans la thyroïde, sans baisse de la production hormonale au début.

2) expérimentalement chez l'animal.

L'inhibition paradoxale de l'iodination des protéïnes par l'iode lui-même a été découverte en 1944 par MORTON (100), à partir de tranches de thyroïde de mouton imbibées dans du liquide de Ringer contenant 10 à 20 µg % d'iodure. Quatre années plus tard, WOLFF et CHAIKOFF démontrèrent que ce phénomène était reproductible in vivo (158a, b, c) chez le rat, un taux d'iodures de 20 à 35 µg % inhibant l'organification.

On constate que la quantité d'iode organique formé par la thyroïde augmente en fonction de la quantité d'iodures plasmatiques fournis à la glande, et ceci jusqu'à un maximum à partir duquel elle décroit au contraire (158a). C'est ce que l'on appelle l'effet WOLFF-CHAIKOFF. En fait, plus que l'iodurémie, c'est la teneur en iode intrathyroïdien qui est en cause, ce que RABEN (119a) a démontré en restituant à la glande son potentiel d'hormonogénèse après une décharge d'iodures par le thiocyanate, et ceci bien que le taux d'iodures plasmatiques soit toujours élevé.

Ce phénomène est autoaggravant : lorsque la concentration intrathyroïdienne en iodures dépasse le seuil d'inhibition, le trouble de l'organification apparait, ce qui augmente le pool thyroïdien des iodures par non liaison avec la thyroglobuline, d'où une accentuation de l'inhibition de l'organification (157c).

Malgré la poursuite de la surcharge iodée, par néphrectomie (158d), par injections répétées d'iode (159), par régime riche en iode (16, 48), un phénomène d'échappement se produit au bout de vingt quatre à quarante huit heures, ce qui explique d'ailleurs la difficulté à créer expérimentalement un goitre à l'iode chez l'animal (27, 48, 158c, 159). On l'interprète habituellement comme étant la conséquence de la saturation du mécanisme de transport actif de l'iodure dans la cellule thyroïdienne (16, 157b), diminuant ainsi le pool thyroïdien d'iodures qui vont pouvoir être utilisés, ce qui relancera l'hormonogénèse.

3) chez l'homme.

De nombreux auteurs se sont attachés à étudier l'influence de charges croissantes d'iodures sur la thyroïde humaine (26, 44, 65, 82, 103, 136, 139). On constate que lorsque la dose charge d'iodures dépasse 1 à 2 mg, la clearance thyroïdienne diminue (26, 44, 139). Néanmoins, la quantité d'iode capté augmente jusqu'à un certain point avant de décroitre, ce que l'on interprète comme étant le reflet de l'inhibition de l'organification.

Selon WOLFF (157c), les études histologiques du tissu thyroïdien manquent pour pouvoir affirmer une inhibition de l'organification, aussi l'existence de l'effet WOLFF-CHAIKOFF chez l'homme n'est-elle qu'une hypothèse.

Pour GUINET au contraire (59), cet effet aurait un caractère obligatoire conforme à la physiologie thyroïdienne, se plaçant nécessairement à un certain moment de la surcharge iodée, mais cédant aussitôt par un abaissement de la clearance thyroïdienne, ce qui se traduit alors par une courbe de refus. Ce n'est que dans des cas exceptionnels que le mécanisme d'adaptation n'intervient pas, avec installation d'une hypothyroïdie.

b) Inhibition de l'organification.

On n'a pu démontrer encore entièrement le mécanisme qui fait que l'iode du fait de son accumulation dans la thyroïde devenait un facteur limitant sa propre fixation sur les tyrosines, d'autant plus que l'on ne connait pas encore avec certitude les étapes de transformation de l'iode minéral en iode organique. C'est en effet l'inhibition de l'organification des iodures au sein de la thyroïde qui est unanimement reconnue être à l'origine du trouble constaté. Pour SAVOIE et JUNGERS (127), quatre arguments sont en faveur de cette hypothèse :

- La décroissance de la radioactivité thyroïdienne est liée uniquement à l'excrétion urinaire du radioiode, tout se passant comme si l'iode était en échange libre entre la thyroïde et le plasma. La pente rapide de la courbe de radioactivité thyroïdienne doit être la même que celle de la courbe de radioactivité plasmatique (157d). Des constatations expérimentales analogues ont été faites par TAUROG et CHAIKOFF (145), qui utilisaient le propylthiouracile pour bloquer la transformation de l'iode minéral en iode organique. D'autre part, la vitesse de conversion de l'iodure en PBI 131 est beaucoup plus faible (157d).

- L'effondrement de la concentration thyroïdienne de l'iodure, sous l'influence d'anions compétitifs comme le thiocyanate ou le perchlorate lève le blocage de l'hormonogénèse. Ceci ne prouve d'ailleurs pas que la radioactivité thyroïdienne résiduelle, non déchargeable par le thiocyanate (127), soit sous forme organique, comme l'a montré WOLFF (160) qui fait en plus remarquer que la positivité du test ne prouve pas en soit qu'il y a inhibition de l'organification, mais seulement qu'une grande quantité d'iodures est présente dans la thyroïde. D'où l'intérêt de l'étude des protéines marquées, en particulier par analyse chromatographique sur biopsie thyroïdienne, montrant que la majeure partie de la radioactivité reste sous forme minérale (110), et qu'il y a augmentation du rapport MIT/DIT (16, 48, 103, 158a), par baisse plus marquée de la DIT, et que la VS de la thyroglobuline est abaissée de 18-19 S à 15-16 S, ceci par diminution du contenu en iode.

- L'iode marqué fixé dans la thyroïde s'échange avec un iodure de surcharge par dilution isotopique, ce qui tend à prouver que l'halogène qui a pénétré dans la thyroïde reste sous forme minérale, et par conséquent qu'il n'y a pas formation dans la glande d'un éventuel composé iodé anormal, comme cela a été proposé par certains auteurs (43).

- Le trouble de l'hormonogénèse par surcharge iodée est identique à celui que crée le traitement des hyperthyroïdies par le lugol (26, 127). Sur ce dernier point, WOLFF (157c) a une opinion toute différente, l'inhibition de la libération des hormones nouvellement synthétisées étant selon lui le mode d'action principal de l'iode en excès sur la glande des sujets basedowiens.

La multiplicité des mécanismes proposés pour l'effet de l'iodure en excès sur la thyroïde traduit nos incertitudes en ce domaine. Plusieurs points d'impact ont été suggérés par les chercheurs :

1) Effets cytologiques.

Ils sont de nature inflammatoire et transitoires, et il n'est pas certain qu'ils jouent un rôle dans la génèse du goitre à l'iode (157d). Cependant il est certain que les altérations du parenchyme thyroïdien prédisposent au goitre iodé (18, 86, 110, 148).

2) Effets sur le métabolisme intermédiaire.

- Aux concentrations d'iodures causant l'inhibition de la formation d'iode organique, DUMONT a montré (37) que l'oxydation du glucose était augmentée et l'on ne peut donc incriminer une baisse de la production de TPNH qui secondairement aurait pu altérer l'activité peroxydasique (157c).

- Pour MAAYAN (88), la captation de l'iode provient d'une réaction de phosphorylation oxydative nécessitant de l'ATP, et il en est de même pour l'organification de l'iodure. L'ATP étant utilisé en excès du fait de la captation accrue de l'iode, ferait défaut pour son organification.

- Les travaux actuels s'orientent vers la mise en évidence d'une action anti-TSH de l'iode en excès par l'intermédiaire d'une inhibition de l'activité de l'adénylcyclase thyroïdienne. On sait en effet que cet enzyme permet la transformation d'ATP en AMP cyclique qui servirait de second messager à l'action hormonale au niveau cellulaire selon le modèle proposé par SUTHERLAND (141). Divers auteurs ont en effet montré que la TSH stimulait l'adénylcyclase thyroïdienne, avec augmentation du taux de c-AMP (1, 121, 156). Ce second messager peut être inactivé par une phosphodiestérase, avec formation de 5'-AMP, et agirait à différents niveaux du métabolisme thyroïdien.

L'iodure en excès provoque une baisse de l'activité de cet enzyme (119, 125). SADDOK par exemple (125) a montré que le taux d'AMP cyclique baissait de 50 % en injectant dix µg d'iodure de potassium chez la souris, et de 80 % avec 125 µg. Ce résultat était dû non pas à une augmentation de l'activité de la phosphodiestérase mais bien à une baisse de l'activité de l'adénylcyclase.

On sait d'autre part que l'hormone thyréotrope hypophysaire stimule la captation de l'iode (64), son organification (147), et la sortie hormonale (122).

Dans le cas du myxoedème à l'iode, l'action anti-TSH de l'iode en excès par l'intermédiaire de l'inhibition de l'activité de l'adénylcyclase s'expliquerait bien au niveau de la synthèse et de la libération hormonale, mais il est difficile d'en tenir compte au niveau de la captation. En effet celle ci est non pas diminuée, mais au contraire considérablement augmentée. Il faudrait alors admettre que le mécanisme de transport de l'iode à travers la membrane thyroïdienne ne fait pas intervenir l'adénylcyclase, et donc que la TSH agirait au niveau membranaire par un mécanisme différent. On sait cependant que l'iodure n'a aucun effet sur la Na^+-K^+-ATPase qui est impliquée dans le transport actif de l'iodure.

3) Effets chimiques et enzymatiques.

Théoriquement, deux étapes sont mises en cause au niveau de l'organification : d'abord l'oxydation de l'iodure, ensuite la liaison avec les groupements tyrosyl de la thyroglobuline. On ne sait pas encore quelles sont les étapes précises conduisant à la formation d'iode organique.

a) Oxydation de l'iodure.

La forme oxydée de l'iode minéral pourrait être : I_o, I^+, I_2, HIO, H_2OI^+. Aucun de ces éléments n'ayant pu être isolé dans la thyroïde on en est réduit aux hypothèses quant à la forme oxydée active de l'iode. La plupart des auteurs s'accordent pour penser que l'agent oxydant de l'halogène est H_2O_2.

Pour FAWCETT et KIRKWOOD (43), il y aurait formation en cas d'excès d'iodures d'un composé anormal I_3^- qui serait incapable de iodurer la thyroglobuline et qui quitterait rapidement la glande. Pour MORTON (100), l'agent actif de la combinaison iode-tyrosine serait H_2OI^+ dont le taux serait diminué par l'excès d'iode minéral.

b) Intervention enzymatique.

On ne sait si la participation enzymatique est simple ou double : peroxydase, tyrosine-iodinase (162a). Une peroxydase a pu être isolée chez l'animal (81, 162), et chez l'homme (3), localisée uniquement au niveau du réticulum endoplasmique (75a, b).

L'influence de l'iodure sur la peroxydase peut procéder d'une inhibition directe (12) ou d'une saturation comme le pense NUNEZ (105), pour qui l'enzyme pourrait avoir deux sites accepteurs, l'un pour la thyroglobuline, l'autre pour une forme oxydée de l'iode, qui serait I_o plutôt que I^+. En cas d'excès d'iodures dans la thyroïde, il y a blocage de l'halogénation de la thyroglobuline, l'enzyme fixant deux ions I_o par un phénomène de compétition. Il en résulte une libération de I_2 au lieu de la formation de thyroglobuline-MIT.

Enfin, MORNEX (96, 97), en partant d'une conception synthétique des troubles du stade I de la thyroxinogénèse, a émis l'hypothèse qu'il pourrait exister un double contrôle de cette première étape :

- Un dérèglement de la première partie empêcherait l'oxydation et maintiendrait l'iode thyroïdien sous forme d'iodures parfaitement échangeables avec le compartiment extrathyroïdien, ce qui entrainerait une courbe de fixation avec angle de fuite, comme dans certains goitres congénitaux (STANBURY avec angle de fuite) et dans le myxoedème à l'iode.
- Un dérèglement de la deuxième partie permettrait à l'iode de se fixer à la thyroglobuline par des liaisons lâches, dissociables par le thiocyanate, mais la synthèse des iodotyrosines serait impossible, expliquant ainsi le profil biologique des STANBURY avec fixation en plateau.

En conclusion, d'autres travaux apparaissent nécessaires pour que toute la lumière se fasse sur le mécanisme intime d'action de l'iode en excès.

C O N C L U S I O N S

L'analyse des six cas d'hypothyroïdie à l'iode permet de tirer les conclusions suivantes :

- Les antécédents thyroïdiens, personnels ou familiaux, prédisposent sans doute à l'hypothyroïdie à l'iode, et ils ont été retrouvés dans trois de nos observations. De même, des facteurs majorant la surcharge iodée ont été notés avec une certaine fréquence : atteinte rénale, examens radiologiques par produits de contraste iodés.

- L'apparition progressive de signes cliniques d'hypothyroïdie a permis d'en découvrir l'origine iatrogène par le bilan biologique. Un goitre était présent dans trois cas seulement, et une fois un goitre volumineux était accompagné d'une hypothyroïdie uniquement biologique.

- Ce sont les examens de laboratoire qui permettent de faire le diagnostic de myxoedème à l'iode, avec une hypothyroïdie biologique, une saturation iodée, une courbe de fixation conservée et cassée par l'ingestion de perchlorate. La rapidité de la désaturation permet d'expliquer certains aspects atypiques, et c'est pourquoi il faut toujours préciser les rapports chronologiques entre la date des examens et l'arrêt de la prise d'iode, ou bien indiquer la valeur de l'iodurémie et de l'iodémie au moment des tests effectués.

- L'évolution spontanée est fondamentale, elle se fait toujours vers la guérison, rapidement lorsque les iodures sont en cause, beaucoup plus lentement avec l'Amiodarone. Le goitre est toujours plus lent à disparaitre, ce qui a pu motiver une thyroïdectomie dans un cas en raison de troubles respiratoires. Deux rechutes ont été observées en cours d'évolution, l'une spontanée, l'autre en relation avec la reprise de la therapeutique iodée.Une hyperthyroïdie biologique transitoire a été observée une fois, sans retentissement clinique.

- Sur le plan pratique, deux principes doivent être respectés pour prévenir l'apparition d'un goitre à l'iode : d'une part s'enquérir de l'existence d'antécédents thyroïdiens, personnels ou même familiaux, avant de prescrire un traitement à base d'iode, et d'autre part éviter toute thérapeutique iodée au long cours chez des sujets ayant déjà fait un épisode de goitre à l'iode.

Le Président de la Thèse

Le Directeur de l'U.E.R. LYON-NORD

Professeur J.P. GARIN

UNITE MEDICALE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
LYON-NORD
8, Av. Rockefeller
LYON 8e

P. Guinet

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 29 OCT. 1974

Le Premier Vice-Président de l'Université
CLAUDE BERNARD

Professeur R. TOURAINE

B I B L I O G R A P H I E

I° AHN C.S., ROSENBERG I.N.

Iodine metabolism in thyroid slices : effects of TSH, dibutyryl cyclic 3',5' AMP, NaF, and prostaglandin E1.
Endocr., I970, 86, p. 396 à 405.

2° ALBERT A., RAWSON R.W., MERRILL P., LENNON B., RIDDELL C.

Reversible inactivation of thyrotropic hormone by elemental iodine : the action of iodine.
J. Biol. Chem., I946, I66, p. 637 à 647.

3° ALEXANDER N.M., CORCORAN B.J.

The reversible dissociation of thyroid iodide peroxidase into apoenzyme and prosthetic group.
J. Biol. Chem., 1962, 237, p. 243 à 248.

4° BACHELOT I., ORGIAZZI J., PALLO D., MULLER J.M.

Le myxoedème à l'iode, trouble de l'hormonogénèse thyroidienne induit, trop souvent iatrogène.
R.M.A.F., I974, 3, p. 24I à 245.

5° BAREAU A.

Deux nouveaux cas de myxoedème acquis de l'adulte consécutifs à des injections intramusculaires d'huile iodée.
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris, I952, 68, p. 423 et 424.

6° BARRILLON A., HIMBERT J.

Amiodarone et thyroide.
Presse Med., I97I, 79, p. I498.

7° BECKERS C., VAN YPERSELE C., COCHE E., TROCH R., MALVAUX P.

Iodine metabolism in severe renal insufficiency.
J. Clin. Endocr., I969, 29, p. 293 à 296.

8° BEGG T.B., HALL R.

Iodide goiter and hypothyroidism.
Quart. J. Med., I963, 32, p. 35I à 362.

9° BELL G.O.

a) Prolonged ingestion of iodine in the pathogenesis of simple goiter and myxedema.
Tr. Am. Goiter Ass., I952, p. 28 à 37.

b) Iodine, goiter, myxedema.
Lahey Clin. Bull., I957, I0, p. I4I à I48.

I0° BENUA R.S., LIPSETT M.D.

The effect of iodide on the action of thyrotropin in the hypophysectomised patient.
J. Clin. Endocr., I959, I9, p. I9 à 27.

II° BIZOLLON C., MORNEX R., PEYNAUD D., MULET J.P.

Intérêt du dosage de TSH dans le plasma par la méthode radioimmunologique.
Journées Lyonnaises de Med., I973, p. 33 à 66.

I2° BJORKSTEN F.

A kinetic study of the horseradish peroxidase-catalysed oxidation of iodide.
Europ. J. Biochem., I968, 5, p. I33 à I42.

I3° BLANQUET P., MEYNIEL G., SAVOIE J.C.

Résines échangeuses d'ions et métabolisme thyroidien : déterminations quantitatives portant sur le plasma.
C. R. Ac. Sc., I960, 250, p. 2I7 à 2I9.

I4° BOUQUIER J.J., DUPONT C., VINCENT G., UMDENSTOCK R.

Goitre néonatal par thérapeutique iodée maternelle.
Arch. Franç. Péd., I967, 26, p. 233.

I5° BOWDEN C.H., McLAGAN N.F., WILKINSON J.H.

The application of the ceric sulfate-arsenious acid reaction to the detection of thyroxine and related substances.
Biochem. J., I955, 59, p. 93 à 97.

I6° BRAVERMAN L.E., INGBAR S.H.

Changes in thyroidal function during adaptation to large doses of iodide.
J. Clin. Invest., I963, 42, p. I2I6 à I23I.

I7° BRAVERMAN L.E., WOEBER K.A., INGBAR S.H.

Induction of myxedema by iodide in patients euthyroid after radioiodine or surgical treatment of diffuse toxic goiter.
New Engl. J. Med., I969, 28I, p. 8I6 à 82I.

I8° BRAVERMAN L.E., INGBAR S.H., VAGENAKIS A.G., ADAMS L., MALOOF F.

Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease.
J. Clin. Endocr., I97I, 22, p. 5I5 à 52I.

I9° BROEKHUYSEN J., LARUEL R., SION R.

Etude comparée du transit et du métabolisme de l'Amiodarone chez diverses espèces animales et chez l'homme.
Arch. Int. Pharm., I969, I77, p. 34I à 359.

20° BUCHANAN W.W., HARDEN R.McG., CLARK D.H.

Hashimoto's thyroiditis : a differentiation from simple goitre, thyroid neoplasm, drug-induced goitre, and dyshormonogenesis.
Brit. J. Surg., I965, 52, p. 430 à 436.

2I° BURGI H., GUBLER R., RADVILA A., STUDER H.

Hypothyreose, eine Nebenwirkung der Asthmabehandlung mit hohen Joddosen.
Schweiz. Med. Wschr., I972, I02, p. 837 à 84I.

22° BURKE G.

Effects of iodide on thyroid stimulation in vitro.
Endocr., I968, 82, p. II70 à II78.

23° BURROWS B., NIDEN A.H., BARCLAY W.R.

Goiter and myxedema due to iodide administration.
Ann. Intern. Med., I960, 52, p. 858 à 870.

24° CAPLIN I., PARKER G.F., HALL J.H., KHAJEZADEH H.

Goiter and myxedema from iodine.
J. Allergy, I96I, 32, p. 402 à 405.

25° CHAPMAN R.S., MAIN R.A.

Diffuse thinning of hair in iodide induced hypothyroidism.
Brit. J. Derm., I967, 79, p. I03 à I05.

26° CHILDS D.S., KEATING F.R., RALL J.E., WILLIAMS M., POWER M.H.

The effect of varying quantities of inorganic iodide on the urinary excretion and thyroidal accumulation of radioiodine in exophtalmic goiter.
J. Clin. Invest., I950, 29, p. 726 à 738.

27° CORREA P., WELSH R.A.

The effect of excessive iodine intake on the thyroid gland of the rat.
Arch. Path., I960, 70, p. 247 à 25I.

28° CROUGHS W., VISSER H.K.A.

Familial iodide-induced goiter.
J. Pediat., I965, 67, p. 353 à 362.

29° DAUCHY F.

Le réflexogramme achilléen.
Gaz. Méd. France, I969, 76, p. 2205 à 22II.

30° DAWSON K.P.

Congenital goitrous cretinism due to iodide.
Brit. Med. J., I970, 2, p. II2 et II3.

3I° DECOURT J., FAUVERT R., de GENNES J.L., SAUCIER G.

a) Myxoedème avec goitre par trouble de l'hormonogénèse intrathyroidienne d'apparition tardive chez un adulte.
Ann. Endocr., I958, I9, p. 343 à 355.

b) Epilogue d'une observation de myxoedème avec goitre par trouble acquis de l'hormonogénèse thyroidienne : notion d'injections antérieures d'huile iodée, guérison clinique.
Ann. Endocr., I962, 23, p. 22I à 224.

32° DECOURT J., de GENNES J.L., SAVOIE J.C.

Les troubles thyroidiens secondaires à l'administration d'huiles iodées.
Act. Endocr., Exp. Ed., I962, 3, p. 77 à 88.

33° DECOURT J., SAVOIE J.C., HAUTECOUVERTURE M.

Aspects cliniques des goitres à l'iode, à propos de 35 observations.
Act. Endocr., Exp. Ed., I970, II, p. III à I27.

34° DIMITRIADOU A., FRASER R.

Iodide goiter.
Proc. Roy. Soc. Med., I96I, 54, p. 345 et 346.

35° DOLAN T.F., GIBSON L.E.

Complications of iodide therapy in patients with cystic fibrosis.
J. Pediat., I97I, 79, p. 684 à 687.

36° DOWLING J.T., BECKER F.F.

Hydriodic acid induced myxedema followed by recovery and thyroidal failure.
Arch. Intern. Med., I960, I05, p. 884 à 890.

37° DUMONT J.E.

Effets in vitro de l'iodure et de la diiodotyrosine sur le shunt hexose-monophosphate thyroidien.
C. R. Soc. Biol., I96I, I55, p. 2225 à 2228.

38° DUSSAULT J.H., OLIVIER G.C.

Fonction thyroidienne au cours de l'évolution d'un goitre à l'iode.
Union Méd. Can., I973, I02, p. 586 à 590.

39° EDMUNS H.T.

Acute thyroiditis from K.I.
Brit. Med. J., I955, I, p. 354.

40° EZRIN C., MALLACHLAN M., WALTER E.P., VOLPE R.

Iodide myxedema in patients with chronic chest disease.
Canad. Med. Ass. J., I96I, 85, p. 287 à 289.

4I° FALLIERS C.J.

Goiter and thyroid dysfunction following the use of iodides in asthmatic children.
A.M.A.J. Dis. Child., I960, 99, p. 428 à 436.

42° FAUVERT R., LOVERDO A.

Etude statistique et critique de l'exploration thyroidienne par l'iode radioactif.
Sem. Hôp. Paris, I954, 30, p. 4223 à 4235.

43° FAWCETT D.M., KIRKWOOD S.

The mechanism of the antithyroid action of iodide ion and of the aromatic thyroid inhibitors.
J. Biol. Chem., I953, 204, p. 787 à 796.

44° FEINBERG W.D., HOFFMAN D.L., OWEN C.A.

The effects of varying amounts of stable iodide on the function of the human thyroid.
J. Clin. Endocr., I959, I9, p. 567 à 582.

45° FOLLIS R.H.

Further observations on thyroitidis and colloid accumulation in hyperplastic thyroid glands of hamsters receiving excess iodine.
Lab. Invest., I964, I3, p. I590.

46° FREED I.

Myxoedema attributed to iodides.
Lancet, I954, 266, p. 572.

47° FREY H.

Hypofunction of the thyroid gland due to prolonged and excessive intake of potassium iodide.
Acta Endocr., I964, 47, p. I05 à I20.

48° GALTON V.A., PITT-RIVERS R.

The effect of excessive iodine on the thyroid of the rat.
Endocr., I959, 64, p. 835 à 839.

49° GOLD E.

Iodide-induced goitre.
Surg., I959, 45, p. 424 à 43I.

50° GOLDNER M.G., ADESMAN J.

Clinical conference on metabolic problems : iodide myxedema.
Metabolism, I955, 4, p. 545 à 55I.

5I° GOLDSMITH R.E., EISELE M.L.

The effect of iodide on the release of thyroid hormone in hyperthyroidism.
J. Clin. Endocr., I956, I6, p. 130 à I37.

52° GOLDSMITH R.E., HERBERT C., LUTSCH G.

The effect of iodide on the release of thyroid hormone in hyperthyroidism : further observations.
J. Clin. Endocr., I958, I8, p. 367 à 378.

53° GREENWALD I.

Goiter in Japan.
Trop. Geogr. Med., I958, I0, p. I49.

54° GREER M.A., de GROOT L.J.

A study of the effect of stable iodide on thyroid secretion in man.
Metabolism, I956, 5, p. 682 à 696.

55° GREER M.A., SHULL H.F.

A quantitative study of the effect of thyrotropin upon the thyroidal secretion rate in euthyroid and thyrotoxic subjects.
J. Clin. Endocr., I957, I7, p. I030 à I039.

56° GUINET P.

Le goitre parenchymateux hyperplasique.
Presse Med., I955, 63, p. 47 à 50.

57° GUINET P., MORNEX R., TOURNIAIRE J., FRANCHET G.

Etude de la courbe de fixation thyroidienne de l'iode I3I chez les sujets ayant reçu des produits de contraste iodés.
Rev. Franç. Endocr. Clin., I964, 5, p. 9 à 2I.

58° GUINET P., PEYRIN J.O., BRIERE J.

Application de l'iode I32 à l'étude de la chronologie des épreuves dynamiques de la fonction thyroidienne.
Act. Endocr., Exp. Ed., I966, 7, p. 2II à 2I9.

59° GUINET P., POUSSET G., BRIERE J., GRAND SMITH BIANCHI G.

a) Myxoedème à l'iode au cours d'un traitement à l'Amiodarone.
Lyon Méd., I97I, 226, p. I67 à I7I.

b) Contribution à l'étude du myxoedème à l'iode : à propos d'un cas à l'Amiodarone.
Rev. Franç. Endocr. Clin., I972, I3, p. 229 à 243.

60° HADDAD H.M., SIDBURY J.B.

Defect of the iodinating system in congenital goitrous cretinism : report of one case with biochemical studies.
J. Clin. Endocr., I959, I9, p. I446 à I457.

6I° HADDEN D.R., MONTGOMERY D.A.D., WEAVER J.A.

Iodide goiter and ichthyosis.
Current topics in thyroid research, New York, Academic Press, I965.

62° HAINES S.F.

Exophtalmic goiter and myxedema : report of a case.
Endocr., I928, I2, p. 55 à 58.

63° HALL R., TURNER-WARWICK M., DONIACH D.

Autoantibodies in iodide goiter and asthma.
Clin. Exp. Immunol., I966, I, p. 285 à 296.

64° HALMI N.S., SCRANTON J.R., TURNER J.W.

Kinetic analysis of the enhanced TSH effect on thyroidal iodide transport in hypophysectomized rats fed a low iodine diet.
Endocr., I963, 72, p. 50I à 502.

65° HAMILTON J.G., SOLEY M.H.

Studies in iodine metabolism of the thyroid gland in situ by the use of radioiodine in normal subjects and in patients with various types of goiter.
Am. J. Physiol., I940, I3I, p. I35.

66° HARDEN R.McG., ALEXANDER W.D., HARRISON M.T.

Non-toxic goitre in males.
Brit. Med. J., I964, I, p. I4I9 à I42I.

67° HARRISON M.T., ALEXANDER W.D., HARDEN R.McG.

Thyroid function and iodine metabolism in iodine-induced hypothyroidism.
Lancet, I963, I, p. I238 à I24I.

68° HARRISON M.T., CAMERON A.J.V.

Iodine-induced hypothyroidism due to Benziodarone.
Brit. Med. J., I965, I, p. 840.

69° HAZARD J.

Surcharge iodée et hypothyroidie.
Nouv. Presse Méd., I973, II, p. 685 à 688.

70° HAZARD J., PERLEMUTER L., BERNHEIM R., GUILHAUME B., RICHIER D.

Insuffisances thyroidiennes secondaires à un traitement à l'Amiodarone.
Nouv. Presse Med., I973, II, p. 69I à 693.

7I° HELGASON T.

Iodides, goitre and myxoedema in chronic respiratory disorders.
Brit. J. Dis. Chest., I964, 58, p. 73.

72° HERBERT E.M., PETRIE E.

Myxoedema attributed to iodides.
Lancet, I954, 266, p. I08.

73° HIGUCHI T.

The study of endemic seashore goiter in Hokkaido : first report.
Folia Endocr. Japon, I964, 40, p. 982.

74° HOOFT C., CASNEUF J.

Goitre néonatal avec hypothyroidie secondaire à l'absorption d'iodures par la mère.
Brux. Med., I967, 47, p. 249 à 255.

75° HOSOYA T., MATSUKAWA S., NAGAI Y.

a) Localization of peroxidase and other microsomal enzymes in thyroid cells.
Biochem., I97I, I0, p. 3086 à 3092.

b) Further studies on the localization of peroxidase in pig thyroid cells.
Endocr. Japon., I973, 20, p. 555 à 564.

76° HURXTHAL L.M.

Myxoedema following iodine administration for goiter in a girl aged 6 years.
Lahey Clin. Bull., I945, 4, p. 73 à 77.

77° HYDOVITZ J.D., ROSE E.

Goiter and myxedema following prolonged ingestion of iodine : report of a case with evidence of unusual thyroid dysfunction.
J. Clin. Endocr., I956, I6, p. II09 à III6.

78° JAFFIOL J., ORSETTI A.

Incidence des composés de contraste radiologiques organoiodés sur le métabolisme et le transport plasmatique des hormones thyroidiennes.
Act. Endocr., Exp. Ed., I970, II, p. 69 à 97.

79° JEZEQUEL C., BOGUAIS M.T., SENEGAL J., COUTEL Y.

Goitres néonataux : 2 observations secondaires à l'absorption d'iodure par la mère durant la grossesse.
Arch. Franç. Péd., I967, 26, p. 233 et 234.

80° JOB J.C., BINET E., HENOCQ A., LEROUX J.P.

Goitre néonatal secondaire à l'absorption prolongée d'iodure par la mère, évaluation du taux sanguin de thyréostimuline hypophysaire.
Presse Méd., I97I, 79, p. 337 à 340.

8I° KONDO Y., UI N.

Iodination of thyroglobulin by thyroid cellular fractions and the role of thyrotropic hormone.
Biochim. et Biophys. Acta, I96I, 48, p. 4I5 et 4I6.

82° KOUTRAS D.A., ALEXANDER W.D., HARDEN R.McG., WAYNE E.

Effect of small iodine supplements on thyroid function in normal individuals.
J. Clin. Endocr., I964, 24, p. 857.

83° LAROCHE G., HIRSCH M.

Les troubles thyroidiens d'origine iodée : goitre, iode-myxoedème, iode-Basedow.
Presse Méd., I960, 68, p. 2II9 à 2I22.

84° LECHELLE P., TROISIER F.

Observation d'un cas de myxoedème acquis de l'adulte consécutif à des injections intramusculaires d'huile iodée.
B. M. Soc. Med. Hôp. Paris, I950, 66, p. 960 à 962.

85° LELONG M., JOB J.C., DEBAUCHEZ C.

Les goitres du nouveau-né.
Arch. Franç. Ped., I964, 2I, p. 297 à 3I9.

86° LIEWENDAHL K., TURULA M.

Iodide-induced goitre and hypothyroidism in a patient with chronic lymphocytic thyroiditis.
Acta Endocr., I972, 7I, p. 289 à 296.

87° LISSITZKY S.

Etude de la thyroxinogénèse au cours du traitement par l'Amiodarone.
Documentation Labaz, oct. I969.

88° MAAYAN M.L.

Acute depletion of thyroid ATP and pyridine nucleotides following action of iodine in the rat.
Endocr., I970, 86, p. 83 à 87.

89° MALAMOS B.

Influence du lipiodol sur le métabolisme de l'iode.
Act. Endocr., Exp. Ed, I970, II, p. 99 à I02.

90° MAN E.B., KYDD D.M., PETERS J.P.

Butanol-extractable iodine of serum.
J. Clin. Invest., I95I, 30, p. 53I.

9I° MARTIN K.A.

The conditions under which iodine will cause a change in the basal metabolic rate in man : its occurence in conditions other than that of Grave's disease.
Am. J. Med. Sc., I927, I74, p. 648 à 660.

92° MARTIN M.M., RENTO R.D.

Iodide-goiter with hypothyroidism in two newborn infants.
J. Pediat., I962, 6I, p. 94 à 99.

93° MASSIN J.P., THOMOPOULOS P., KARAM J., SAVOIE J.C.

Le risque thyroidien d'un nouveau coronarodilatateur iodé : l'Amiodarone.
Ann. Endocr., I97I, 32, p. 438 à 448.

94° MORANA F.

Les dysthyroidies, myxoedèmes, goitres simples et toxiques secondaires à un traitement iodé.
Thèse Méd. Paris, I96I, n° 57.

95° MORGANS M.E., TROTTER W.R.

a) Two cases of myxoedema attributed to iodide administration.
Lancet, I953, 265, p. I335 à I337.

b) Defective organic binding of iodine by the thyroid in Hashimoto's thyroitidis.
Lancet,I957, p. 553 à 555.

96° MORNEX R., PEYRIN J.O., POMMATAU E., BERGER M., RIFFAT G.

Le myxoedème avec goitre par surcharge iodée : un nouveau type d'altération des processus de thyroxinogénèse.
Ann. Endocr., I960, 2I, p. 704 à 7I6.

97° MORNEX R., PEYRIN J.O., BERGER M.

Myxoedème par trouble de l'hormonogénèse du à la surcharge iodée.
La Thyroide, Exp. Ed., I964, p. I79 à I97.

98° MORNEX R., BERTHEZENE F., BRIERE J.

Mécanisme des goitres à l'iode.
Act. Endocr., Exp. Ed., I970, II, p. I29 à I37.

99° MORNEX R., BRIERE J., SALEN J., DAVID L.

Une nouvelle observation de myxoedème à l'iode.
Rev. Franç. Endocr. Clin., I97I, I2, p. I39 à I45.

I00° MORTON M.E., CHAIKOFF I.L., ROSENFELD S.

Inhibiting effect of inorganic iodide on the formation in vitro of thyroxine and diiodotyrosine by surviving thyroid tissue.
J. Biol. Chem., I944, I54, p. 38I à 387.

I0I° MURPHY B.E.P., PATTEE C.J.

Determination of thyroxine utilizing the property of protein-binding.
J. Clin. Endocr., I964, 24, p. I87 à I96.

I02° MURRAY I.P.C., STEWART R.D.H.

Iodide goitre.
Lancet, I967, I, p. 922 à 925.

I03° NAGATAKI S.

Thyroid function in chronic excess iodine ingestion.
Progress in Endocr., I968, I84, p. 683 à 689.

I04° NIXON P.G.F.

Recurrent myxoedema and goitre attributed to potassium iodide.
Brit. Med. J., I957, I, p. 748 et 749.

I05° NUNEZ J.

Aspects régulateurs de l'iodation enzymatique des protéines.
Act. Endocr., Exp. Ed., I970, II, p. I4 à 22.

I06° OHTAKI S.

The study of endemic seashore goiter in Hokkaido : third report.
Folia Endocr. Japon, I965, 4I, p. 983.

I07° OPPENHEIMER J.H., Mc PHERSON H.T.

The syndrom of iodide-induced goiter and myxedema.
Am. J. Med., I96I, 30, p. 28I à 288.

I08° PALEY K.R., SOBEL E.S., YALOW R.S.

Some aspects of thyroidal iodine metabolism in a case of iodine-induced hypothyroidism.
J. Clin. Endocr., I958, I8, p. 79 à 9I.

I09° PARHON C.I., BALLIF L.

Syndrôme basedowien évoluant vers le myxoedème à la suite du traitement par la diiodotyrosine.
B. M. Soc. Med. Hôp. Paris, I932, I, p. 60I à 605.

II0° PARIS J., Mc CONAHEY W.M., OWEN C.A., WOOLNER L.B., BAHN R.C.

Iodide goiter.
J. Clin. Endocr., I960, 20, p. 57 à 67.

III° PARROW A.

Jodutlöst myxödem.
Nord. Med. Arkiv., I966, 76, p. I003 à I005.

II2° PASTERNAK D.P., SOCOLOW E.L., INGBAR S.H.

Synergistic interaction of phenazone and iodide on thyroid hormone biosynthesis in the rat.
Endocr., I969, 84, p. 769 à 777.

II3° PIETTE C., PIETTE P.

Dosage de l'iode protéique du sérum.
Ann. Biol. Clin., I960, I8, p. 438 à 444.

II4° PIETTE C., SAVOIE J.C., PIETTE P.

Structure et métabolisme de certains organoiodés utilisés chez l'homme.
Act. Endocr., Exp. Ed., I970, II, p. 5I à 68.

II5° PIETTE C., SAVOIE J.C., PIETTE P., GUILLOSSON J.J.

Détermination de l'iode total et de l'iode hormonal dans le sérum au moyen d'un autoanalyseur.
Ann. Biol. Clin., I966, 24, p. 393 à 404.

II6° PROGER S., BRAUNS W.H.

Myxedema following iodine therapy for hyperthyroidism.
Bull. New Engl. M. Ctr., I943, 5, p. 42 à 47.

II7° QUERIDO A., STANBURY J.B.

The response of the thyroid gland to thyrotropic hormone as an aid in the differential diagnosis of primary and secondary hypothyroidism.
J. Clin. Endocr., I950, I0, p. II92 à II97.

II8° RABEN M.S.

a) The paradoxical effects of thiocyanate and of thyrotropin on the organic binding of iodine by the thyroid in the presence of large amounts of iodide.
Endocr., I949, 45, p. 296 à 304.

b) Teaching clinic : endocrine conference.
J. Clin. Endocr., I953, I3, p. 469 à 472.

II9° RAPOPORT B., INGBAR S.H.

Inhibition by iodine of the thyroid adenylate cyclase response to thyrotropin.
Clin. Research, I974, 22, p. 347.

I20° RAVAULT P.P., RIFFAT G., POMMATAU E.

Un cas de myxoedème après traitement iodé.
Lyon Méd., I957, I98, p. 23 à 28.

I2I° de ROBERTIS F., YAMASHITA K., DEKKER A.

Effects of thyroid stimulating hormone on adenylcyclase activity and intermediary metabolism of cold thyroid nodules and normal human thyroid tissue.
J. Clin. Invest., I972, 5I, p. II09 à III7.

I22° ROSENBERG I.N., ATHANS J.C., ISAACS G.H.

Studies on thyroid iodine metabolism.
Recent Progr. Hormone Research, I965, 2I, p. 33 à 72.

I23° ROSENTHAL D., SAVOIE J.C., MELMAN S., EPOIS A., MATHIVAT A.

Insuffisance thyroidienne secondaire à un traitement par l'Amiodarone.
Concours Méd., I972, 94, p. 7539 à 7547.

I24° RUBINSTEIN H.M., OLINER L.

Myxoedema induced by prolonged iodide administration.
New Engl. J. Med., I957, 256, p. 47 à 52.

I25° SADDOK C., GAFNI M., GORDON A., GROSS J.

Effect of iodide on the adenylcyclase system in the mouse thyroid.
Europ. Thyroid Ass., Vth annual meeting, Jerusalem, sept. I973.

I26° SAWA K.

The study of endemic seashore goiter in Hokkaido : second report.
Folia Endocr. Japon, I965, 4I, p. 633.

I27° SAVOIE J.C., JUNGERS P.

Mécanisme du trouble de l'hormonogénèse thyroidienne dans les surcharges iodées.
Ann. Endocr., I963, 24, p. 875 à 884.

I28° SAVOIE J.C., de GENNES J.L., MICHARD J.P., DECOURT J.

Etude de 2 cas de trouble acquis de l'hormonogénèse thyroidienne à la suite d'injections d'huiles iodées.
Ann. Endocr., I962, 23, p. 293 à 3I0.

I29° SAVOIE J.C., PIETTE C., MICHON D.

Taux d'iode protidique élevé dans certains troubles de l'hormonogénèse thyroidienne par surcharge iodée.
Ann. Endocr., I963, 24, p. 828 à 832.

I30° SAVOIE J.C., MASSIN J.P., VALLEE G.

Cinétique de l'iodure chez l'homme, analyse par ordinateur et modèle tricompartimental. Application aux anomalies de l'hormonogénèse thyroidienne avec test au perchlorate positif.
Ann. Endocr., I970, 3I, p. 699 à 706.

I3I° SAVOIE J.C., MASSIN J.P.

Index de thyroxine libre en pathologie thyroidienne.
Ann. Endocr., I970, 3I, p. 34I à 349.

I32° SERIF G.S., KIRKWOOD S.

The mechanism of the antithyroid action of iodide ion.
Endocr., I956, 58, p. 23 à 32.

I33° SKAGGS J.T., COOKE R.A.

Transient myxedema produced by prolonged ingestion of saturated solution of potassium iodide.
J. Allergy, I956, 27, p. 377 à 38I.

I34° SOLOMON D.H.

Factors affecting the fractional rate of release of radioiodine from the thyroid gland of man.
Metabolism, I956, 5, p. 667 à 68I.

I35° STANBURY J.B., HEDGE A.N.

A study of a family of goitrous cretins.
J. Clin. Endocr., I950, I0, p. I47I à I484.

I36° STANLEY M.M.

The direct estimation of the rate of thyroid hormone formation in man : the effect of the iodide ion on thyroid iodine utilization.
J. Clin. Endocr., I949, 9, p. 94I à 954.

I37° STANLEY M.M., ASTWOOD E.B.

The accumulation of radioactive iodide by the thyroid gland in normal and thyrotoxic subjects and the effect of thiocyanate on its discharge.
Endocr., I948, 42, p. I07 à I23.

I38° STERLING K., TABACHNICK M.

Resin uptake of I131-triiodothyronine as a test of thyroid function.
J. Clin. Endocr., I96I, 2I, p. 456 à 464.

I39° STEWART R.D.H., MURRAY I.P.C.

Effect of small doses of carrier iodide upon the organic binding of radioactive iodine by the human thyroid gland.
J. Clin. Endocr., I967, 27, p. 500.

I40° STUDER H., GREER M.A.

A study of the mechanisms involved in the production of iodine deficiency goiter.
Acta Endocr., I965, 49, p. 6I0 à 628.

I4I° SUTHERLAND E.W., OYE I., BUTCHER R.W.

The action of epinephrine and the role of the adenylcyclase system in hormone action.
Recent Progress in Horm. Res., I965, 2I, p. 623 à 646.

I42° SUZUKI H., HIGUCHI T., SAWA K., OHTAKI S., HORIUCHI Y.

Endemic coast goitre in Hokkaido, Japan.
Acta Endocr., I965, 50, p. I6I à I76.

I43° SWEDLUND H.A.

Iodide myxedema with facial swelling simulating angioneurotic edema.
J. Allergy, I97I, 47, p. 34I à 345.

I44° TAGUCHI J.T., SKILLMAN T.G.

Iodide-induced myxedema. Report of a case and review of the literature.
Am. J. Med. Sc., I960, 239, p. 4I7 à 428.

I45° TAUROG A., CHAIKOFF I.L., FELLER D.D.

The mechanism of iodine concentration by the thyroid gland. Its non-organic-iodine-binding capacity in the normal and propyl-thiouracil-treated rat.
J. Biol. Chem., I947, I7I, p. I89 à 20I.

I46° THOMPSON W.O., THOMPSON P.K., BRAILEY A.G., COHEN A.C.

Myxedema during the administration of iodine in exophtalmic goiter.
Am. J. Med. Sc., I930, I79, p. 733 à 750.

I47° TONG W.

Stimulatory effect of thyrotropin on synthesis of thyroxine by isolated thyroid cells.
Endocr., I964, 74, p. 304 à 306.

I48° TURNER H.H., HOWARD R.B.

Goiter from prolonged ingestion of iodide.
J. Clin. Endocr., I956, I6, p. I4I à I45.

I49° VACHON A., BERGER M., GABRIELE R.

Un nouveau cas de myxoedème à l'iode sur terrain de goitre familial apparu après exploration bronchique au lipiodol.
Lyon Méd., I963, 209, p. I08I à I089.

I50° VANDERLAAN W.P.

Myxedema and goiter attributed to iodine ingestion in a patient subsequently developping hyperthyroidism.
Metabolism, I956, 5, p. 640 à 64I.

I5I° VANDERLAAN J.E., VANDERLAAN W.P.

The iodide concentrating mechanism of the rat thyroid and its inhibition by thiocyanate.
Endocr., I947, 40, p. 403 à 4I6.

I52° VIGNALOU J., MEMIN Y., HILTENBRAND C., DEBONNIERES C.

Une nouvelle observation d'insuffisance thyroidienne après lymphographie.
Rev. Franç. Endocr. Clin., I970, II, p. 4II à 4I7.

I53° de VRIES A., LEVITUS Z., BAKST J.H.

Myxoedema due to iodine.
Harefuah, I958, 54, p. I70 à I73.

I54° WAYNE E.J., KOUTRAS D.A., ALEXANDER W.D.

Clinical aspects of iodine metabolism.
Blackwell Ed., Oxford I964.

I55° WERNER S.C.

Euthyroid patients with early eye signs of Graves' disease : their response to L-triiodothyronine and thyrotropin.
Am. J. Med., I955, I8, p. 608 à 6I2.

I56° WILSON B., RAGHUPATHY E., TONOUE T., TONG W.

TSH-like actions of dibutyryl-cAMP on isolated bovine thyroid cells.
Endocr., I968, 83, p. 877 à 884.

I57° WOLFF J.

a) Some factors that influence the release of iodine from the thyroid gland.
Endocr., I95I, 48, p. 284 à 297.

b) Transport of iodide and other anions in the thyroid gland.
Physiol. Rev., I964, 44, p. 45 à 90.

c) Iodide goiter and the pharmacologic effects of excess iodide.
Am. J. Med., I969, 47, p. IOI à I24.

d) Les relations entre le transport et les effets inhibiteurs de l'iodure.
Act. Endocr., Exp. Ed., I970, II, p. 7 à I4.

I58° WOLFF J., CHAIKOFF I.L.

a) Plasma inorganic iodide as homeostatic regulator of thyroid function.
J. Biol. Chem., I948, I74, p. 555 à 564.

b) The inhibitory action of iodide upon organic binding of iodine by the normal thyroid gland.
J. Biol. Chem., I948, I72, p. 855 à 856.

c) The inhibitory action of excessive iodide upon the synthesis of diiodotyrosine and of thyroxine on the thyroid gland of the normal rat.
Endocr., I948, 43, p. I74 à I79.

d) Plasma inorganic iodide, a chemical regulator of normal thyroid function.
Endocr., I948, 42, p. 468 à 47I.

I59° WOLFF J., CHAIKOFF I.L., GOLDBERG R.C., MEIER J.R.

The temporary nature of the inhibitory action of excess iodide on organic iodine synthesis in the normal thyroid.
Endocr., I949, 45, p. 504 à 5I3.

I60° WOLFF J., ROBBINS J., RALL J.E.

Iodide trapping without organification in a transportable rat thyroid tumor.
Endocr., I959, 64, p. I à II.

I6I° WOLLMAN S.H., SCOW R.O.

Dependance of ratio of radioiodide concentration in thyroid gland and serum, on serum iodide concentration.
Endocr., I954, 55, p. 828 à 844.

I62° YIP C.C.

a) Column chromatographic separation of a peroxidase and an iodinase in solubilized beef thyroid preparations.
Biochim. et Biophys. Acta, I965, 95, p. 75 à 8I.

b) Properties of a peroxidase purified from beef thyroid tissues.
Biochim. et Biophys. Acta, I966, I28, p. 262 à 27I.